TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

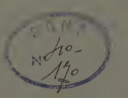
DU

Docteur P. GAUTHIER-VILLARS

ASSISTANTE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS.

PARIS
GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-EDITEUR
LIBRAIRE DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
55, Quai des Grands-Augustins, 55.

1939



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR P. GAUTHIER-VILLARS

ASSISTANTE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS.

PARIS

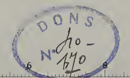
GAUTHIER-VILLARS, IMPRIMEUR-ÉDITEUR

LIBRAIRE DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

55, Quai des Grands-Augustins, 55.

—

1939



TITRES UNIVERSITAIRES ET HOSPITALIERS

Externe des hôpitaux de Paris (1920).

Docteur en Médecine (1927) (médaille d'argent).

Aide préparateur d'Anatomie pathologique (1926).

Chef de Laboratoire à la Clinique de la Tuberculose (Professeur Léon Bernard) (1929).

Chef de Laboratoire à la Clinique médicale de la Pitié (Professeur Clerc) (1934).

Assistante d'Anatomie pathologique (1937).

INDEX CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX PUBLIÉS.

1926

1. **Un cas de syphilis de l'arbre uro-génital** (en collaboration avec Huguenin). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 7 février), t. 3, p. 164.

1927

2. **Contribution à l'étude des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs.** *Thèse*, Paris.
3. **Examens histologiques de quelques arthrites gonococciques aiguës** (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 7 avril), t. 4, p. 431.
4. **Deux cas d'ostéo-arthrite gonococcique aiguë** (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 7 avril), t. 4, p. 437.
5. **Kyste dermoïde pré-sternal** (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 7 juillet), t. 4, p. 791.

1928

6. **Étude des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs.** *Ann. d'Anat. path.*, t. 5, p. 1, et *Pratique méd. franç.*, t. 7, p. 228.
7. **Kyste du vagin** (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 2 février), t. 5, p. 217.
8. **La première observation française de périartérite noueuse. Un cas de maladie de Kussmaul chez un enfant** (*observation clinique et anatomique*) (en collaboration avec R. Debré, R. Leroux et Lelong). *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, t. 52, p. 165, et *Arch. Mal. des Enfants*, t. 31, p. 325.
9. **La périartérite noueuse** (en collaboration avec R. Debré, R. Leroux et Lelong). *Ann. d'Anat. path.*, t. 5, p. 757.
10. **Exostoses calcanéennes** (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 4 juillet), t. 5, p. 823.

1929

11. **Un cas d'amylose viscérale : hépatomégalie considérable avec dégénérescence massive du foie ; amylose rénale et néphrite associées** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Gilbrin). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 53, p. 635.

12. **Une observation de tumeur des glandes sudoripares** (en collaboration avec J.-L. Lapeyre). *Bul. de l'Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, t. 18, p. 398.

13. **Épithélioma primitif du rein cliniquement latent, avec métastases osseuses multiples** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Stehelin). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juin), t. 6, p. 690.

1930

14. **Une nouvelle observation de tuberculose cutanée primitive** (en collaboration avec L. Bernard et Maurice Lamy). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 54, p. 494.

15. **A propos des métastases osseuses révélatrices d'un épithélioma du rein** (en collaboration avec F. Busser). *Bul. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, t. 19, p. 683.

1931

16. **Reproduction expérimentale des néphrites aiguës et chroniques par l'injection de sels de bismuth** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *Rev. belge des Sc. méd.*, t. 3, p. 319.

17. **Néphrites avec azotémie progressive obtenues chez le lapin par l'intoxication bismuthique aiguë** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, p. 395.

18. **Néphrites avec azotémie oscillante et albuminurie chez le lapin au cours de l'intoxication prolongée par le bismuth** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, p. 451.

19. **Les lésions anatomiques du rein au cours de l'intoxication bismuthique expérimentale. Lésions tubulaires et sclérose rénale** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, p. 609.

20. **La primo-infection tuberculeuse par inoculation cutanée** (en collaboration avec L. Bernard et Maurice Lamy). *Ann. de Méd.*, t. 30, p. 401.

1932

21. **Recherche histochimique de l'or.** *C. R. Soc. de Biol.*, t. 109, p. 197.

22. **Un cas de caverne tuberculeuse du poumon invisible à l'examen radiographique chez un nourrisson** (en collaboration avec L. Bernard et Maurice Lamy). *Rev. de la Tuberc.*, t. 13, p. 629.

23. **Note sur l'histologie du rein sénile** (en collaboration avec S. Dobkevitch). *Ann. d'Anat. path.*, t. 9, p. 751.

1933

24. **Les accidents gastriques consécutifs à la phrénicectomie gauche** (en collaboration avec L. Bernard et Thoyer). *Presse méd.*, t. 41, p. 689,

25. **Néphrites aiguës et chroniques au cours de l'intoxication mercurielle chez le lapin** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Dérot et Auger). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 113, p. 579.

26. **Néphrites avec azotémie, albuminurie et épanchement des séreuses, obtenues chez le lapin par l'injection de filtrats streptococciques** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 113, p. 582.

27. **Hépatonéphrite toxique. Azotémie avec hypochlorémie plasmatique et globulaire et réserve alcaline normale. Échec de la rechloruration** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et J. Hamburger). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 49, p. 853.

28. **Sarcome du pancréas** (en collaboration avec H. Mondor et A. Sicard). *Presse méd.*, t. 41, p. 1201.

29. **Lithiase et adipose du pancréas associées** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Miget). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 49, p. 1118.

30. **Séminome dans le cordon** (en collaboration avec H. Mondor, A Sicard et J. Hepp). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juillet), t. 10, p. 944.

31. **Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale** (en collaboration avec Miget). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juillet), t. 10, p. 946.

32. **Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *Presse méd.*, t. 41, 1933, p. 1827.

1934

33. **Acquisitions nouvelles dans le domaine du cancer** (en collaboration avec R. Leroux). *Rev. méd. franç.*, t. 15, p. 775.

34. **Réticulo-sarcome ganglionnaire à localisation médiastinale** (en collaboration avec Maurice Lamy et Etcheverri). *Le Sang*, t. 8, p. 853.

35. **Néphrite aurique et amylose** (en collaboration avec Coste et Kreis). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 50, p. 1744.

36. **Schwannome de l'estomac** (en collaboration avec H. Mondor). *Bul. et Mém. Soc. nationale de Chir.*, t. 60, p. 1253.

1935

37. **Infarctus de l'utérus compliquant un avortement** (en collaboration avec H. Mondor et Marthe Lamy). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 7 février), t. 12, p. 210.

38. **Néphrites expérimentales par les sels d'or. Parallélisme entre l'élimination du métal et les lésions histologiques** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *Ann. de Méd.*, t. 37, p. 145.

39. **Modifications apportées au sérum des lapins par les saignées répétées** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Mme Hugo). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, p. 1185.

40. **Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne** (en collaboration avec E. Bernard, Boyer et Porge). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 51, p. 618.

41. **L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse** (en collaboration avec E. Bernard, Boyer et Porge). *Presse méd.*, t. 43, p. 1186.

42. **Tumeur mixte de la glande sous-maxillaire** (en collaboration avec H. Mondor et P. Huet). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juin), t. 12, p. 739.

43. **Tuberculose de la glande sous-maxillaire** (en collaboration avec H. Mondor). *Presse méd.*, t. 45, p. 897.

44. **Oblitération complète du rectum, terme évolutif d'une rectite** (en collaboration avec P. Huet). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juin), t. 12, p. 735.

45. **Néphrites expérimentales obtenues par l'injection au lapin de filtrats streptococciques** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *Ann. de Méd.*, t. 38, p. 100.

46. **Néphrites expérimentales arsénicales** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, p. 833.

47. **Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie intense** (en collaboration avec Thoyer). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 51. p. 1098.

48. **Les ostéo-périostites calcanéennes de la gonococcie.** *Synthèse*, 1935.

1936

49. **Étude histologique des reins de lapin injectés avec des sels d'argent** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Seringe). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 121, p. 635.

50. **Carcino-sarcome du sein** (en collaboration avec H. Mondor et Gottesmann). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 4 juin), t. 13, p. 783.

51. **Sur un cas de néphrose lipoïdique suivi pendant quatre ans. Étude anatomo-pathologique** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Laudat). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 52, p. 1048.

1937

52. **Étude anatomo-clinique et physiopathologique d'un cas de glomérulo-néphrite subaiguë mortelle chez une tuberculeuse** (en collaboration avec E. Bernard et Laudat). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 53, p. 161.

53. **Tuberculose de généralisation non miliaire chez un adulte** (en collaboration avec E. Bernard et Thieffry). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 53, p. 236.

54. **Rhabdomyosarcome du triceps brachail** (en collaboration avec H. Mondor et Courvoisier). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 3 juin), t. 14, p. 547.

55. **Myxome de la cuisse** (en collaboration avec H. Mondor et Courvoisier). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 3 juin), t. 14, p. 548.

56. **Un cas de tumeur myxoïde siégeant dans l'oreillette droite** (en collaboration avec A. Clerc, Delamare et Rogé). *Arch. des Mal. du Cœur*, t. 30, p. 361.

57. **Documents anatomo-pathologiques sur le Pian** (en collaboration avec Botreau-Roussel et Farges). *Ann. d'Anat. path.*, t. 14, p. 699.

1938

58. **Première note sur l'appendicite expérimentale** (en collaboration avec P. Aboulker). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 13 janvier), t. 15, p. 100.

59. **Les lésions viscérales au cours du syndrome malin toxi-infectieux. Le rôle du système neuro-végétatif** (en collaboration avec Marquézy et Mlle Ladet). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 54, p. 923.

60. **Sur les lésions histologiques des arthrites gonococciques** (en collaboration avec H. Mondor). *Presse méd.*, t. 46, p. 1015.

61. **Lésions du rein et du foie au cours de l'intoxication par inhalation de tétrachlorure de carbone chez le lapin** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Domart). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 128, p. 482.

62. **Cancers multiples, tumeur de Krükenberg, envahissement néoplasique dans un fibrome** (en collaboration avec H. Mondor et A. Monsaingeon). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 3 novembre), t. 15, p. 932.

63. **A propos d'un cas de myélome osseux** (en collaboration avec H. Mondor et Debeyre). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 1er décembre), t. 15, p. 1046.

64. **Un cas de pneumoconiose silicotique** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Lemant). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 54, p. 214.

65. **Elephantiasis arabum. Étude anatomo-pathologique.** In : Botreau-Roussel. *Clinique chirurgicale des pays chauds*, Paris (Masson), 1 vol.

1939

66. **Deuxième note sur l'appendicite expérimentale** (en collaboration avec P. Aboulker). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 5 janvier), t. 16, p. 69.

67. **Perforation utérine cliniquement latente, avec lésions graves à l'intervention** (en collaboration avec C. Olivier et G. Laurence). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 5 janvier), t. 16, p. 65.

68. **Endométriome de l'appendice** (en collaboration avec Marthe Lamy). *Presse méd.*, 18 mars, p. 423, et *Ann. d'Anat. path.*, t. 16, no 2, p. 189.

69. **Anatomie et histologie normale du rein. Anatomie pathologique des néphrites** (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot). In : *Nouveau Traité de Médecine* (sous presse).

70. **Hémorragie sous-endocardique en nappe consécutive à un traumatisme cervical** (en collaboration avec A. Clerc, Guibert et Desoille). *Arch. Mal. du Cœur*, t. 32, 1939, p. 181.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

I. — CHIRURGIE.

Examens histologiques de quelques arthrites gonococciques aiguës (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 7 avril), t. 4, 1927, p. 431.

Deux cas d'ostéo-arthrite gonococcique aiguë (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 7 avril), t. 4, 1927, p. 437.

Exostoses calcanéennes (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 4 juillet), t. 5, 1928, p. 823.

Les ostéopériostites calcanéennes de la gonococcie. *Synthèse,* 1935.

Sur les lésions histologiques des arthrites gonococciques (en collaboration avec H. Mondor). *Presse Méd.,* t. 46, 1938, p. 1015.

C'est en 1926, puis en 1928 que nous apportions nos premiers examens biopsiques d'arthrites gonococciques (16 biopsies de la synoviale, 4 biopsies osseuses, 2 exostoses calcanéennes).

Depuis lors notre statistique s'est enrichie régulièrement; c'est maintenant sur 48 biopsies synoviales (articulaires ou tendineuses), 15 biopsies osseuses sur les surfaces articulaires, enfin, 21 copeaux calcanéens, prélevés chez des talalgiques, que porte notre étude. Ces documents nous permettent-ils de tracer un schéma des lésions histologiques de la gonococcie articulaire ?

Quelques restrictions paraissent tout d'abord nécessaires : en premier lieu, les réactions que nous observons relèvent-elles seulement du germe en cause, ou aussi du milieu tissulaire même dans lequel elles évoluent ? La pratique des biopsies dans les arthrites traitées par arthrotomie est encore assez peu courante pour que les éléments de comparaison suffisants avec les autres arthrites suppurées, aiguës ou subaiguës fassent défaut. En second lieu, pour un même malade, nous ne pouvons apprécier utilement l'atteinte relative de la synoviale, de l'os, du périoste et du cartilage et des tissus péri-articulaires que sur des pièces de résection;

par nécessité, celles-ci ne concernent le plus souvent que des formes stabilisées. De plus les lésions de l'os ont peut-être une expression particulière d'après leur siège : dans les six cas où nous trouvons une destruction lamellaire très intense, il s'agit d'os du pied, alors que dans six prélèvements faits sur le genou, à des stades évolutifs cependant similaires, elle n'existe qu'une fois; elle manque dans deux coxites (anciennes il est vrai), dans une sacro-coxite, dans deux arthrites du coude, une arthrite du poignet, une arthrite sterno-claviculaire. Peut-être la structure même et l'ossification tardive des os courts jouent-elles un rôle; peut-être aussi les tractions et les pressions exercées par la marche, sur des lésions débutantes, interviennent-elles. Enfin, nous avons dû tenir compte, pour apprécier l'âge des lésions, du début des phénomènes douloureux; si nous trouvons parfois des lésions franchement aiguës dans une arthrite ayant débuté de longs mois auparavant, il s'agit, semble-t-il, de poussées fluxionnaires récentes, parfois à répétition, mais non de lésions permanentes.

Ceci dit, quelles sont nos constatations ?

Nous insisterons d'abord sur 22 biopsies synoviales pratiquées avant le deuxième mois de la maladie. Ce délai, arbitraire certes, est dicté surtout par la présence du gonocoque dans les coupes : en effet, nous trouvons le gonocoque et nous insistons sur le grand intérêt de cette première vérification 18 fois sur 22 dans cette série; dans les cas plus anciens, une seule fois sur 26; il s'agissait d'une arthrite, datant de 17 mois, sur laquelle nous reviendrons, car elle apporte aussi un enseignement utilisable. La présence, quasi constante, du gonocoque devrait mettre un terme à des discussions pathogéniques si longtemps prolongées et interdire définitivement certaines dénominations désuètes.

C'est le bleu de toluidine à 1 pour 100 que nous utilisons dans cette recherche, avec différenciation à l'eau acétifiée, sur des coupes collées à la colle de Mayer. Un Gram est fait pour affirmer l'absence de germes Gram positif. Les gonocoques apparaissent d'un bleu nettement plus violacé que les éléments tissulaires, alors que les granulations cytoplasmiques des histiocytes sont franchement rougeâtres. La forme des diplocoques est bien visible, mais ils sont toujours plus petits que sur les frottis de pus, du fait, certainement, du passage des fragments dans les divers liquides nécessaires à leur inclusion. Malgré l'imperfection d'une telle identification et l'absence des preuves qu'aurait apportées la culture, nous croyons devoir retenir l'opposition franche qui existe entre les formes aiguës récentes, où le gonocoque apparaît si souvent avec ces aspects, et les formes plus torpides où il manque presque constamment.

Les lésions inflammatoires synoviales datant de moins de deux mois sont toujours polymorphes, associant une suppuration franche et des caractères fluxionnaires diffus, à une note subaiguë constante; l'infiltration lymphocytaire et plasmocytaire, l'abondance des éosinophiles, et

même la sclérose des parois vasculaires peuvent être notées très précocement (1 cas sur 2 au 7e jour, 2 cas sur 2 au 10e jour). Par opposition, nous n'avons jamais observé de lésions de nécrose : cette inflammation aiguë suppurée nous a paru évoluer, dès le début, vers l'organisation, au moins pour la synoviale; nous verrons qu'il n'en va pas de même pour l'os.

Un autre caractère est à signaler : l'âge des lésions semble influer bien davantage sur leur aspect histologique que la forme clinique de l'arthrite; sept pyarthroses, quatre arthrites pseudo-phlegmoneuses, deux hydarthroses, toutes très jeunes et de traits cliniques bien tranchés, se ressemblent bien plus que ne se ressemblent deux pyarthroses, l'une de moins de 15 jours, l'autre de plus de 2 mois.

A mesure que le nombre des semaines écoulées depuis le début grandit, deux éventualités peuvent se produire, suivant que la sclérose s'intensifie, ou que les lésions demeurent à leur stade subaigu. La synoviale peut alors fournir de très beaux aspects de bourgeon charnu télangiectasique typique; elle peut aussi devenir sinueuse, simplement infiltrée de petits îlots lymphocytaires qui longent sa surface. Tandis qu'au début toute l'épaisseur du fragment prélevé était intéressée par la suppuration, nous voyons ici les zones de surface demeurer seules atteintes, alors que la profondeur n'est que scléreuse.

Les lésions osseuses, nous l'avons dit, semblent surtout considérables quand il s'agit d'arthrites du pied. A leur degré extrême ces lésions se caractérisent par l'érosion, la destruction des lamelles osseuses qui sont de contour dentelé, effiloché, bordées de nombreux ostéoclastes. Il n'en subsiste parfois que d'étroits îlots en voie de résorption. Entre elles, les espaces médullaires sont, dès le début, dépourvus de graisse, en voie de fibrose évidente.

La fluxion vasculaire, l'infiltration cellulaire, cèdent toujours le pas à ces lésions de résorption aiguë; à ce point de vue, l'équilibre entre l'élément durée et le degré d'acuité des lésions inflammatoires est bien loin d'être aussi schématique ici que pour la synoviale; si nous trouvons dans trois cas, opérés de la 5e à la 7e semaine, de nombreux foyers franchement suppurés, seuls cas, du reste, où le gonocoque ait été décelé dans l'os, ces foyers manquent, malgré l'intensité de la résorption osseuse, dans trois cas opérés du 15e au 20e jour.

Aux stades ultérieurs, un fait domine : la résorption aiguë manque à peu près constamment après le troisième mois; nous ne la trouvons alors que 2 fois sur 12 (une résection du genou au 5e mois, une ostéite de l'astragale au 13e mois); seule subsiste une atrophie extrême, avec réapparition tardive de vésicules adipeuses dans les espaces médullaires, disparition de toute réaction cellulaire.

Les ostéo-périostites calcanéennes de la gonococcie, discutées à propos de la pathogénie des exostoses, ne semblent avoir donné lieu que rarement

à des examens histologiques. Nous trouvions dans la littérature, en 1935, 112 cas opérés avec seulement 9 vérifications anatomiques; encore 4 seulement, dues à Lefèvre (1894), Jaeger (1908), Richer (1925), concernaient-elles les lésions osseuses; cette documentation est bien légère, semble-t-il, tandis que sont si lourdes les interminables discussions que l'on peut lire sur le siège d'élection des lésions.

Notre série personnelle comprend 17 malades, avec 24 examens histologiques (7 malades avaient des lésions bilatérales); ces examens ont porté sur des fragments osseux et, accessoirement, sur les parties molles voisines. Ils n'ont pas modifié la conclusion que permettait à H. Mondor en 1928 l'étude des deux premiers cas : « On peut prouver, par l'étude comparée des lésions histologiques des parties molles et de l'os, que la lésion principale est ostéopériostée. »

En effet, si nous avons observé, dans les parties molles, au hasard des prélèvements, des lésions de sclérose artérielle, de névrite interstitielle, d'inflammation des bourses séreuses, lésions incontestables qui peuvent servir de thème à l'interprétation pathogénique que l'on sait des phénomènes douloureux, les lésions de l'os proprement dit étaient toujours autrement intenses; destruction et néoformation osseuses, fibrose médullaire avec traînées inflammatoires autour des vaisseaux, épaississement du périoste, infiltré de travées ostéoïdes. Nous avons vu dans 6 cas auprès du périoste, des îlots chondroïdes érodés, bordés d'ostéoclastes; mais chez des sujets jeunes, et au niveau du calcanéum dont l'ossification est tardive, il faut se garder, nous semble-t-il, d'attribuer à ces îlots une signification lésionnelle.

Ayant ainsi vérifié la régularité des lésions de calcanéite subaiguë ou chronique, la structure de l'exostose proprement dite nous a parfois échappé, l'orientation des fragments, quand ils étaient minces, ayant été faite à plat pour ne rien perdre de la surface à étudier. Dans 12 cas, cette exostose nous est apparue 5 fois cartilagineuse, 7 fois périostée.

Nous n'avons jamais réussi à colorer le gonocoque dans ces lésions. Depuis les belles observations de Baër (1906) qui le décela dans les tissus péri-osseux, nous ne croyons pas que d'autres examens positifs aient été apportés. La nécessité d'une longue décalcification des fragments, toujours durs, rend compte en partie sans doute de cet échec; mais il faut convenir aussi que les lésions véritablement suppurées doivent être, au niveau du calcanéum, d'une extrême rareté au cours de la gonococcie.

***

Si nous cherchons, au terme de cette étude, à schématiser le sens de nos observations anatomiques, nous constatons qu'aucune des lésions, notées chemin faisant, n'a de spécificité histologique franche. On ne peut pas, croyons-nous, poser un diagnostic de certitude en ce qui concerne

l'étiologie, à la lecture d'une coupe; l'absence de nécrose, la précocité de l'organisation des lésions, la richesse de l'exsudat inflammatoire en plasmocytes, nous paraissent à cet égard les meilleurs éléments de présomption en faveur de la gonococcie.

Ce qui nous importait, c'était de pouvoir affirmer que ces lésions inflammatoires banales des tissus existent réellement, qu'elles siègent ici ou là; notre étude nous permet les conclusions suivantes :

La *synoviale* est le point d'élection de ces lésions dans les arthrites aiguës, c'est elle qui abrite le gonocoque même dans les cas où les phénomènes péri-articulaires semblent les plus vifs;

Le *gonocoque*, presque toujours, 8 fois sur 10, est décelable, si l'examen est fait dans les huit premières semaines;

L'*os* est toujours plus ou moins atteint au cours des arthrites aiguës franches, et le terme d'ostéo-arthrite exigé par M. Mondor en 1928 répond bien à une réalité anatomique;

Les talalgies blennorrhagiques ont pour substratum anatomique une ostéo-périostite calcanéenne diffuse dépassant largement les limites de l'exostose radiologiquement visible.

Infarctus de l'utérus compliquant un avortement (en collaboration avec H. Mondor et Marthe Lamy). *Ann. d'Anat. path.*, t. 12, 1935, p. 210.

Parmi les accidents suraigus qui peuvent compliquer les avortements, il faut citer l'*infarctus de l'utérus et des annexes*. Il semble qu'une circonstance étiologique expose particulièrement à ces graves complications, c'est l'*injection intra-utérine de savon*.

Nous pensons avoir observé un cas de cette *nécrose utérine*. Voici les détails de cette observation :

G..., âgée de 27 ans, aurait eu ses dernières règles le 20 décembre 1934 et ne fait pas de difficultés pour avouer des manœuvres abortives, il y a quelques jours; ce que furent ces manœuvres nous restera inconnu. La nationalité de la malade, le quartier misérable d'où elle vient et d'où nous sont venues d'autres infectées permettent de supposer que l'eau savonneuse a pu être utilisée.

A son entrée, la malade frappe par sa lividité. Elle est entièrement froide; son pouls est misérable, à peine perceptible, très rapide. Les battements précipités des ailes du nez signalent la dyspnée. Asthénie profonde Température 38°,1. La paroi abdominale est cyanosée dans toute la région ombilicale; elle accompagne un peu les mouvements respiratoires. Il y a une défense musculaire généralisée, mais peu résistante : pas de ventre de bois; tympanisme péri-ombilical, matité dans les fosses iliaques et les flancs. Le toucher vaginal est difficile : la malade geint, s'y oppose; on

constate seulement deux choses : un gros utérus et un Douglas très vivement douloureux.

Nous pensons à une inondation péritonéale au stade terminal, mais nous restons surpris de la défense musculaire et faisons des réserves à cause de ce symptôme, sur une réaction inflammatoire péri-utérine.

Malgré l'état visiblement moribond de la malade, on intervient : un peu de sang libre dans le péritoine d'abord, puis, dans le bassin, un liquide abondant, fétide, brun, poisseux; et aussitôt un gros utérus couleur lilas foncé, aubergine, avec un peu en arrière et à gauche, au centre d'une région largement infarcie, une perforation lenticulaire par où bave du sang. Les annexes des deux côtés sont noirâtres, turgescentes.

On fait une hystérectomie sub-totale rapide, sans péritonisation. Malgré tous les soins (transfusion, etc.), la malade meurt le même jour, à 17^{h}. Le liquide du Douglas, prélevé, a été examiné au laboratoire : culture pure de colibacille.

Examen de la pièce opératoire. — La cavité utérine a été ouverte sur la face antérieure, au niveau de la perforation visible à l'œil nu, par un trait de section vertical. La paroi musculaire, d'abord d'épaisseur normale dans le segment inférieur, s'amincit brusquement dans la région de teinte sombre et ne mesure plus en ce point que $0^{cm},05$ environ, limitant une niche arrondie, emplie de sang noirâtre. Des masses placentaires noirâtres elles aussi emplissent la cavité utérine.

L'examen histologique de l'utérus a porté sur deux tranches intéressant toute la hauteur de l'organe, prélevées aux bords de l'incision médiane, et divisées ensuite en plusieurs fragments.

1° Dans la région basse, celle dont la coloration n'était pas modifiée, on voit la paroi utérine très riche en vaisseaux distendus emplis de globules rouges; les fibres musculaires se colorent bien, sans qu'il existe de réaction inflammatoire, et, si l'on excepte la congestion très intense, peut-être liée au seul fait de la gravidité, l'aspect est celui d'un myomètre normal.

2° Dans la région toute supérieure au contraire, les cellules ont perdu à peu près totalement leurs affinités tinctoriales; mal limités, très grêles, les faisceaux musculaires sont séparés par une infiltration œdémateuse et sanguine abondante, très pauvre en leucocytes. Des vaisseaux volumineux sont remplis les uns de globules rouges, les autres de sang laqué très riche en fibrine, l'altération sanguine ne pouvant pas être attribuée à un artifice de fixation, celle-ci ayant été faite au liquide de Kayserling. Plusieurs veines sont nettement thrombosées : d'autres, à parois minces, sont rompues et entourées de nappes sanguines étendues. La cavité utérine est bordée par du placenta encore reconnaissable mais dont la plupart des villosités sont entièrement nécrotiques. Sur le bord péritonéal, la perforation notée à l'examen de la pièce fraîche semble n'intéresser que la superficie du muscle dans une zone particulièrement hémorragique.

3° La limite de ces deux zones, l'une normale, l'autre infarcie, est imprécise et marquée par une infiltration leucocytaire diffuse, de type franchement suppuré. Alors que, dans la partie supérieure, seul le revêtement péritonéal est tapissé de leucocytes altérés, ici la totalité de la paroi en est envahie, ces éléments comblant les vaisseaux et diffusant autour d'eux.

Sur une coupe colorée par le Gram on voit bien quelques germes Gram +, du reste polymorphes au niveau du péritoine, mais nous ne croyons pas devoir en tenir compte, les prélèvements n'ayant été faits qu'après le temps nécessaire à la photographie de la pièce.

Les coupes portant sur les trompes intéressent un point où les lésions vasculaires sont également importantes : congestion diffuse avec rupture des parois veineuses et hémorragies interstitielles, thrombose partiellement organisée d'une villosité de la muqueuse. Là encore les lésions de péritonite suppurée sont évidentes.

Les ovaires sont atteints de lésions congestives plus discrètes; il n'existe pas d'hémorragies intra-folliculaires.

Nous manquons de données sur les lésions extra-génitales, l'autopsie n'ayant pas pu être faite.

Documents anatomo-pathologiques sur le pian (en collaboration avec Botreau-Roussel et Farges). *Ann. d'Anat. path.*, t. 14, 1937, p. 699.

Nos examens histologiques ont porté sur 67 biopsies pratiquées à la Côte d'Ivoire, sur des indigènes atteints de pian dans ses formes les plus diverses, à tous les stades de la maladie. Placées dans le formol à 10 pour 100 pendant leur transport en avion, les pièces ont été ensuite incluses à la paraffine, une moitié de chaque fragment, ou sa totalité quand il était de très petite taille, étant imprégnée à l'argent par la méthode de Levaditi.

Ces biopsies ont porté dans 29 cas, sur des localisations cutanées (7 lésions primaires, 10 lésions secondaires, 1 ulcération atypique secondo-tertiaire, 2 ulcères très anciens, 1 gomme sous-cutanée, 8 cicatrices de lésions primaires ou secondaires); dans 8 cas, sur des ganglions dont 3 étaient tributaires de lésions primaires, et 6 de lésions secondaires.

A ces cas s'ajoutent 20 biopsies osseuses intéressant des ostéo-périostites plus ou moins anciennes des os longs de membres (11 cas), des ostéo-périostites des phalanges chez l'enfant (6 cas) et des ostéo-périostites des os de la face connues sous le nom de Goundou (3 cas).

La lésion la plus typique, celle qui, semble-t-il, devrait permettre un diagnostic du pian à la seule lecture des coupes, est sans conteste possible la framboise secondaire, ou pianome proprement dit. C'est autour de la description de cette lésion à son stade d'état, vue par tous les auteurs qui se sont intéressés au pian, que nous essayerons de grouper les lésions primaires précoces, les accidents secondaires jeunes et les lésions cutanées anciennes, en montrant que seule une variation dans le degré d'intensité des lésions est à signaler, un certain nombre d'altérations élémentaires de la peau demeurant essentiellement les mêmes à tous les stades de la maladie.

Le Pianome. — Sur les coupes histologiques, l'aspect de cette lésion est tout à fait frappant : il s'agit d'un nodule arrondi, parfaitement limité, à la formation duquel participent à la fois toutes les couches de l'épiderme et le chorion sous-jacent. Si l'on aborde la lésion par sa zone de transition avec la peau saine, on voit que l'épiderme perd tout à coup son contour régulier; sa surface est en saillie franche sur les plans voisins, tapissée par une croûtelle épaisse, et, en profondeur, les crêtes épidermiques plongent brusquement dans le chorion; elles sont à la fois très

allongées et très épaissies, séparées par des papilles très hautes qui atteignent presque la surface dans certains points. C'est dire que la partie haute de l'épithélium est relativement moins hyperplasiée que ses couches profondes. Dès l'examen au faible grossissement, on voit s'associer à ces altérations topographiques générales une infiltration inflammatoire extrêmement intense du chorion, infiltration diffuse, en nappes denses, ayant sensiblement les mêmes limites latérales que l'hyperacanthose.

Reprenons de la surface à la profondeur le détail de ces altérations : la croûtelle qui tapisse l'épiderme est faite d'une sérosité amorphe qui enserre de nombreux polynucléaires, des granulations pigmentaires, et qui s'accole à la couche cornée. Celle-ci est épaisse, chacune des lamelles de kératine est soulevée, dissociée par la sérosité épanchée, et contient un noyau allongé et très sombre. Plus profondément, les cellules du corps muqueux sont beaucoup plus volumineuses que sur la peau saine voisine; vacuolaires, de teinte claire, elles sont dissociées par une infiltration polynucléaire abondante, soit diffuse, soit groupée en véritables micro-abcès intra-épidermiques, et par un œdème intense.

La région des crêtes inter-papillaires est particulièrement frappante : en premier lieu l'abondance et la répartition du pigment y sont tout à fait modifiées; au lieu des masses granuleuses intra-épidermiques serrées que l'imprégnation argentique montre avec tant de richesse chez ces sujets de race noire, nous ne trouvons ici que quelques rares grains pigmentaires épars ou groupés en petites traînées, ou inclus dans des cellules rameuses. On pourrait se demander si cette dépigmentation n'est qu'apparente, résultant seulement de la répartition plus lâche d'une même quantité de grains mélaniques dans des crêtes épidermiques dont l'étendue a subi un accroissement considérable; mais il n'en est rien, car nous pouvons aisément suivre le déplacement de ces grains pigmentaires : les uns sont éliminés au dehors, nous les voyons dans la sérosité amassée en surface, alors que la peau normale n'en contient qu'à peine dans sa partie haute; nous les voyons encore dans le chorion où un grand nombre de macrophages en sont littéralement criblés; nous verrons enfin que les lymphatiques en recueillent la plus grande partie pour l'amener aux ganglions tributaires.

Les papilles et le chorion contiennent un très grand nombre de cellules inflammatoires et il n'est guère possible de trouver de plus beaux exemples de réaction plasmocytaire. La disposition de ces gros éléments ovalaires à noyau apical est quelconque : ce sont des nappes diffuses qui s'insinuent dans les papilles, et peuvent atteindre, mais sans le dépasser jamais, le plan des phanères. Entre eux il existe bien quelques lymphocytes, mais le nombre des plasmocytes est franchement dominant.

Plusieurs caractères négatifs méritent d'être isolés, surtout en ce qui concerne le diagnostic différentiel qu'il est classique, quoique un peu désuet, de tracer entre le pian et la syphilis :

1° *Il n'y a pas d'ulcération, ni même d'exulcération :* les couches superficielles de l'épiderme subsistent, elles sont encore surchargées par la parakératose toujours intense, et par l'enduit cellulaire surajouté;

2° *Les vaisseaux du derme,* quoique dilatés, *ne présentent pas de lésions de leurs parois;* leur endothélium n'est pas hyperplasié, leur armature n'est pas épaissie, et les cellules inflammatoires n'ont pas tendance à se grouper de manière élective à leur pourtour.

3° Enfin, fait particulier d'une grande constance noté par tous les auteurs, *la nécrose* d'une part et, de l'autre, *la sclérose font absolument défaut;* il n'existe ni désintégration tissulaire franche, ni organisation collagène, et cela nous le verrons quel que soit le stade évolutif des lésions.

Les imprégnations par la méthode de Levatidi mettent les tréponèmes en évidence avec une grande netteté. Très abondants dans nos trois pianomes récents non traités, absents dans un pianome très jeune, et dans un autre déjà traité, nous les voyons situés dans la croûtelle de surface, dans les couches toutes superficielles de l'épiderme, au centre des micro-abcès qui se creusent entre les cellules épidermiques, en un mot partout où les polynucléaires abondent. Plus profondément le chorion et même les papilles n'en contenaient dans aucun de nos cas. Tous les auteurs insistent sur ce fait qui contraste avec la localisation surtout péri-vasculaire des tréponèmes de la syphilis. Seul Goodpasture a vu des spirochètes autour des capillaires dilatés sous-épidermiques dans des pianomes jeunes, ce qui s'accorde bien théoriquement avec la notion de l'origine hématique des lésions secondaires. Il ne nous a pas été donné de vérifier ce fait.

***

Si nous avons longuement décrit, bien que nos recherches n'apportent rien de nouveau sur ce point, les lésions de la framboise pianique, c'est parce que nous retrouvons ces caractères à un degré plus ou moins marqué, associés ou isolés, aux autres stades de la maladie.

Dans les 7 exemples que nous avons pu étudier, les *lésions primaires du pian* étaient vieilles de 8 jours à 4 mois. Ces biopsies ont été faites dans 3 cas avant l'apparition des accidents secondaires qui devaient cliniquement confirmer le diagnostic.

Ici deux éventualités sont à distinguer :

1° *La porte d'entrée du germe (petite érosion du tégument) s'est déjà cicatrisée au moment où les lésions pianiques se manifestent;* c'était le cas chez trois malades dont l'atteinte morbide datait de 8 jours, 15 jours, 3 mois. Ces lésions varient dans leur taille, mais l'essentiel en est, comme dans le pianome, l'hyperplasie de l'épiderme lui-même. L'hyperacanthose, l'œdème, la dépigmentation, peuvent être tout à fait

limités, ne dépassant pas deux ou trois crêtes épidermiques; c'était le cas chez les deux malades atteints depuis une et quatre semaines; chez l'un d'eux il existait de petites éraillures perpendiculaires au plan cutané, tapissées d'un enduit fait de sérosité et de polynucléaires. Lorsque la lésion est volumineuse (un cas datant de trois mois), son aspect se superpose avec une grande netteté à celui du pianome. Peut-être est-elle plus étalée, moins franchement limitée; peut-être le granulome du chorion est-il plus diffus, dépassant latéralement le territoire hyperplasié, mais dans leur nature même les lésions sont identiques. Nous n'avons trouvé de spirochètes dans aucun de ces trois cas;

2° *L'ulcération qui a servi de porte d'entrée subsiste à des degrés variables;* c'était le cas chez quatre malades atteints depuis 10 jours, 15 jours, quelques semaines, 4 mois.

Nous trouvons alors associés les signes histologiques d'une ulcération quelconque avec son fond bourgeonnant, et ceux du pian avec les mêmes caractères que précédemment. C'est dans ces formes qu'apparaît le mieux la nature non sclérogène de l'inflammation pianique : si le fonds de l'ulcération préalable est un bourgeon charnu typique avec son infiltration collagène habituelle, les bords, points où l'hyperacanthose et la dépigmentation coïncident dans trois cas avec la présence en surface de nombreux tréponèmes, recouvrent un chorion, nettement œdémateux et infiltré de plasmocytes, mais dépourvu de sclérose.

Les lésions primaires sont donc par leur type même très voisines du pianome secondaire. Seule l'intensité des altérations épidermiques varie; elle est ici parcellaire, ébauchée seulement, modifiée par l'association des lésions inflammatoires qui ont permis la pénétration du tréponème.

Nous retrouvons ce thème lésionnel unique à prédominance épidermique, avec de légères modalités évolutives, dans les autres *accidents cutanés secondaires* que nous avons pu étudier : une pianide palmaire jeune non ulcérée, trois pians dartres et une éruption hyperkératosique.

A leur degré le plus simple, on voit seulement une seule, ou deux ou trois crêtes épidermiques, plongeant dans le derme et s'entourant d'une infiltration lympho-plasmocytaire discrète. A un degré de plus, il y a une exulcération, parfois une encoche plus profonde, et en ce point quelques polynucléaires, un peu de sérosité tapissent la surface. Un degré de plus encore, et la saillie épidermique superficielle et profonde augmente, la croûtelle devient importante, la parakératose s'intensifie, ainsi que l'infiltration cellulaire du chorion : le pianome franc a acquis tous ses caractères.

Deux faits ne manquent jamais, quel que soit le stade des lésions que nous avons examinées; ce sont :

L'hyperacanthose avec œdème de l'épiderme;

La dépigmentation si précoce, si élective, que dans les coupes impré-

gnées à l'argent, elle permet au premier coup d'œil de localiser des lésions minimes (comme celles du pian dartre), qui sur une coupe non traitée par cette technique pourraient d'abord passer inaperçues.

L'hyperkératose peut se surajouter à ces aspects sans que les caractères précédents en soient modifiés.

Dans un cas étiqueté cliniquement accident secundo-tertiaire atypique, il s'agissait d'une ulcération banale dont les bords seuls présentaient des altérations de type pianique. Il ne s'y trouvait pas de tréponèmes mais le traitement était commencé. Dans deux ulcérations torpides anciennes quelques nodules à cellules géantes existaient çà et là, liés de toute évidence à des remaniements secondaires non spécifiques.

Une gomme ancienne non ulcérée n'était faite que de lésions inflammatoires tout à fait banales du derme.

En résumé, l'expression histologique de toutes ces lésions cutanées du pian apparaît remarquablement univoque. Les modifications proprement épidermiques (tuméfaction œdémateuse, dépigmentation, parakératose, hyperacanthose) n'y font jamais défaut. Elles peuvent exister seules quand il s'agit de lésions à leur extrême début intéressant alors seulement deux ou trois crêtes épidermiques; elles peuvent s'associer à une inflammation spécifique considérable du chorion (granulome à prédominance de plasmocytes, respectant les vaisseaux, n'évoluant ni vers la nécrose, ni vers la sclérose) et s'accroître d'une infiltration polynucléaire intense de l'épiderme; elles peuvent s'associer à une inflammation banale en cas d'ulcération (porte d'entrée de l'infection ou ulcération secondaire); elles peuvent enfin devenir franchement hyperkératosiques; mais toujours on y retrouve de quelque manière les caractères essentiels qui sont au maximum ceux de la framboise proprement dite.

Comment apparaissent les lésions en voie de guérison ? Il est classique d'admettre que les tréponèmes disparaissent de la peau dès les premières injections médicamenteuses. En même temps l'œdème décroît, le nombre des polynucléaires diminue et l'épiderme reprend rapidement son épaisseur normale, la croûtelle disparaissant après s'être desséchée.

Tardivement il subsiste une cicatrice qui se manifeste plus par sa teinte, d'abord plus claire, puis avec le temps plus sombre que celle des téguments environnants, que par sa consistance, car elle est en général souple. Nous avons examiné sur coupes huit cicatrices récentes d'accidents primaires ou secondaires. Qu'elles soient hyper- ou hypopigmentées, leur aspect est identique : l'épiderme y est atrophique, linéaire, parfois creusé de petites vacuoles emplies de kératine; les papilles sont peu élevées. A la face profonde de l'épiderme, une bande régulière de cellules inflammatoires subsiste : ce ne sont que des lymphocytes disposés de manière quelconque. La macrophagie du pigment a cessé et il en existe dans l'épiderme aussi bien dans les cicatrices hypopigmentées que dans

celles qui sont hyperpigmentées. Enfin, fait bien particulier, même à ce stade de cicatrisation, il n'existe pas trace de sclérose.

***

Les *adénopathies pianiques* ne semblent pas avoir été étudiées, au point de vue histologique. Nos examens ont porté sur huit ganglions, tributaires d'accidents tant primaires que secondaires. Disons aussitôt que nous n'y avons trouvé de tréponèmes que dans deux cas, malgré une recherche attentive maintes fois répétée, et des imprégnations que l'on peut tenir pour correctes, puisque l'un de ces ganglions exempts de tréponèmes se trouve sur le même bloc que l'accident cutané qu'il accompagnait et qui, lui, en contenait un grand nombre. Dans nos deux cas positifs, il s'agissait de ganglions tributaires de lésions primaires vieilles de 10 et 15 jours.

Les altérations de ces ganglions sont de deux ordres : la réticulose y est intense, justifiant largement l'hypertrophie du ganglion; en même temps la dilatation des capillaires, la présence de quelques polynucléaires dans les zones œdématiées permettent aisément un diagnostic d'adénite subaiguë banale; mais un fait particulier doit de plus être signalé : l'abondance de pigment est extrême dans ces ganglions; les granulations noircies par l'argentation sont si nombreuses qu'elles viennent gêner la recherche des tréponèmes : habituellement incluses dans des macrophages, mais disposées parfois en fines rangées ondulées, elles nous ont souvent laissés hésitants, et peut-être avons-nous trop volontiers opté pour la négative dans la crainte d'une affirmation erronée.

L'origine cutanée de ces granulations pigmentaires ne peut guère laisser de doutes; elle s'accorde bien à la dépigmentation si massive de l'épiderme, et ces aspects s'identifient très exactement à ceux que l'on observe dans les adénopathies qui accompagnent les tumeurs noires de la peau. Bloch comparaît déjà certains de ces ganglions à de véritables « cimetières de pigment », et Roussy, Huguenin et Ngo Quoc Quyen y insistaient encore récemment. Nous n'avons pas trouvé de mention de ces faits dans les travaux sur le pian que nous avons pu consulter.

***

Vingt biopsies de *lésions osseuses* complètent notre documentation. Elles concernent 6 ostéo-périostites toutes récentes des phalanges chez l'enfant; 11 ostéites des membres, récentes ou anciennes, et 3 ostéo-périostites des os de la face (Goundou).

Il est malheureusement impossible de décrire à ces lésions des caractères anatomiques qui soient spécifiques, et nous ne sommes pas parvenus à y déceler de tréponèmes. Nos constatations se bornent à la vérification de l'atteinte de l'os et du périoste, ces tissus opposant au T. pertenue

une série de réactions élémentaires qui sont les suivantes, et sur le détail desquelles nous n'insisterons pas :

Le périoste, chaque fois qu'il est prélevé, paraît très épaissi, et cela d'autant plus que les lésions sont plus jeunes. Dans les ostéo-périostites des phalanges, qui toutes étaient récentes, il est non seulement déjà fibreux, mais porte de plus de petits îlots inflammatoires lympho-plasmocytaires, micro-abcès plus ou moins bien limités, dépourvus de nécrose franche. La sclérose des vaisseaux périostés est un fait constant, mais si banal au cours des périostites de toute nature qu'il ne semble pas possible d'en faire une signature étiologique.

L'os proprement dit est franchement décalcifié dans les lésions récentes. Nous n'avons jamais eu besoin de traiter par l'acide azotique les fragments provenant soit d'ostéites des phalanges, soit même de lésions tibiales lorsque celles-ci étaient jeunes. Les sels de chaux que l'on voit alors très bien sur les coupes traitées par l'argent sont éparpillés en amas granuleux sur certaines lamelles seulement, alors que d'autres en sont tout à fait dépourvues. On en voit aussi d'éparses au voisinage des vaisseaux dans les espaces médullaires. A cette décalcification s'ajoute souvent une résorption lamellaire intense avec ses altérations habituelles du contour et ses ostéoclastes plus ou moins nombreux. Constante dans les sept cas datant de moins d'un mois, elle manque ensuite, à mesure qu'au contraire les lésions de condensation osseuse prennent le pas sur la destruction.

Dans les espaces médullaires, nous voyons que la fibrose est précoce, s'intensifiant d'autant plus que les lésions sont plus âgées. Elle s'associe dans les formes récentes à une infiltration cellulaire faite surtout de plasmocytes. Nous n'avons jamais rencontré de lésions de désintégration accentuée, comme il en existe dans la syphilis, ni de lésions giganto-cellulaires de type nodulaire.

Ces caractères généraux se rencontrent avec la même intensité dans nos trois cas d'ostéite de la branche montante du maxillaire (Goundou), et qui viennent s'ajouter aux huit observations relatées en 1926 par M. Botreau-Roussel, avec Cornil. Nous y avons noté de nouveau cependant l'absence d'ostéoclastes, malgré une résorption lamellaire assez marquée, mais stabilisée il est vrai. Dans un de ces trois cas le prélèvement intéresse les tissus mous péri-osseux jusqu'à la peau, ce qui nous a permis de noter que la sclérose périostée et dermique est extrêmement intense. Dans un autre cas, qui remontait à plusieurs années, l'os est atrophique, un peu de graisse a reparu dans les espaces médullaires, et les cellules inflammatoires se sont raréfiées, tout en conservant leur type plasmocytaire.

(Ce travail se termine sur un rappel bibliographique des documents antérieurs sur l'anatomie pathologique du Pian.)

Éléphantiasis arabum, étude anatomo-pathologique. In : Botreau-Roussel. *Clinique chirurgicale des pays chauds.* Paris (Masson), 1 vol., 1938.

Nous avons étudié dix cas d'éléphantiasis scrotal ou pénien sur coupes histologiques; un fragment du pédicule vasculaire et un fragment de la masse proprement dite ayant été prélevés dans chaque cas. Bien que dans ces dix cas il se soit agi de lésions anciennes ne présentant plus que de rares poussées érysipélateuses et opérées longtemps après la dernière atteinte de lymphangite, nous y avons toujours trouvé des traces évidentes d'une inflammation subaiguë encore active.

Le schéma des lésions histologiques de l'éléphantiasis constitué est trop connu pour que nous y insistions longuement : l'hypertrophie considérable des éléments collagènes en est le trait essentiel, soit que les fibrilles, bien isolées les unes des autres, encore séparées par de l'œdème, forment une sorte de trame lâche où ne baignent que de rares éléments cellulaires, soit qu'elles forment des masses anhistes, homogènes, intensément colorées en jaune par le safran. Du fait de cette hypertrophie massive qui atteint en surface jusqu'au chorion, le tissu adipeux a totalement disparu, les axes vasculaires sont éloignés les uns des autres, et les fibres lisses du dartos sont éparpillées, conservant de manière régulière leur disposition fasciculée. Nous n'avons jamais observé d'altérations dégénératives ou inflammatoires de ces fibres musculaires.

Par contre, les axes vasculo-nerveux sont tout aussi régulièrement altérés : les parois artérielles sont épaissies avec tuméfaction endothéliale des *vasa vasorum* pouvant aller jusqu'à l'oblitération complète; les veines sont surtout dilatées et gorgées de sang non thrombosé; les lymphatiques sont également volumineux; les gaines des nerfs contiennent des capillaires turgescents, et, tout autour de ces formations, on voit s'infiltrer des traînées de cellules inflammatoires, disposées en manchons péri-vasculaires faits presque exclusivement de plasmocytes de grande taille. Cette infiltration cellulaire est d'intensité variable avec chaque cas, d'autant plus nette que l'œdème résiduel est plus franc, presque absente, au contraire, lorsque la sclérose collagène est massive.

Le chorion est respecté par la néoformation collagène, mais infiltré de lymphocytes et de plasmocytes, sans que les vaisseaux y semblent nettement modifiés.

Dans la masse éléphantiasique elle-même nous n'avons rencontré ni kystes lymphatiques, ni lésions de lymphangite manifestes. Il n'en va pas de même au niveau du pédicule vasculaire qui, dans chacun de nos dix cas, présentait en même temps que des lésions inflammatoires jeunes des parois artérielles et veineuses, des lésions évidentes de lymphangite subaiguë. Elles étaient surtout visibles dans deux cas, fait qui mérite d'être signalé, car dans ces deux cas les lésions éléphantiasiques du derme

étaient de type très dense, particulièrement torpides. On peut se demander si dans l'ensemble les lésions ne procèdent pas par poussées, leur siège initial étant dans le pédicule vasculaire.

Signalons également que dans un seul de nos cas on voyait dans le tissu conjonctivo-graisseux du pédicule, au voisinage des gros vaisseaux, un véritable kyste lymphatique à parois hyalines dans la cavité duquel était incluse une filaire bien reconnnaissable. Rien ne distinguait ce cas des autres quant à l'aspect histologique des lésions éléphantiasiques.

Des colorations par le Gram ont été faites chaque fois que les infiltrats cellulaires étaient importants : elles ont toujours été négatives; peut-être la fixation trop prolongée du fait du long voyage effectué par les pièces en est-elle la cause.

Endométriome de l'appendice (en collaboration avec Marthe Lamy). *Ann. d'Anat. path.*, t. 16, 1939, p. 189, et *Presse Méd.*, t. 47, 1939, p. 423.

Voici l'observation que nous a communiquée M. Chalochet (d'Abbeville) :

Mlle S. B..., 32 ans, est envoyée à la clinique pour crise appendiculaire. Elle a déjà eu, il y a trois ans, une crise douloureuse analogue, qui avait coïncidé avec les règles. Une seconde crise est apparue il y a 15 jours, suivie par quelques jours de calme, puis par la crise actuelle qui, de nouveau, accompagne les règles. Celles-ci datent de 4 jours et persistent encore.

A l'admission, la douleur est vive dans la région iliaque droite, avec maximum au point de Mac Burney; il y a un certain degré de défense de la paroi, mais sans contracture nette. La température est à 37°,9, le pouls à 96. Le toucher vaginal est négatif.

M. Chalochet intervient avec le diagnostic de crise appendiculaire. L'exploration de la fosse iliaque montre un épanchement sanguin peu abondant, formant de petits caillots et des lacs de sang entre les anses intestinales et la paroi. La terminaison de l'iléon présente un aspect très particulier : le tube intestinal est épaissi, un peu cartonné, son calibre paraît rétréci, peut-être à cause de cette induration des parois. En deux endroits, il existe une coudure avec coalescence des deux branches de l'anse, l'adhérence paraissant fibreuse et ancienne. Le mésentère est épaissi (mésentérite rétractile). Sur plusieurs points, soit du méso, soit même du bord libre de l'iléon, on note la présence de petits nodules rouges, saillants, sur un fonds cicatriciel où ils apparaissent comme de petites végétations saignantes. L'appendice est réduit à un court cordon cicatriciel; il porte lui aussi un sillon de striction par une bride. L'épiploon, dans toute sa partie accessible, est couvert par une mince couche de sang noirâtre. Il a, en somme, l'aspect qu'on lui voit dans les grossesses tubaires rompues. Cet aspect noirâtre de l'épiploon cesse à la limite de la zone où se fait l'adhérence au côlon transverse. Il existe de plus des lésions d'épiploïte chronique caractérisées par des épaississements et des brides fibreuses.

Résection de l'appendice et enfouissement; résection partielle de l'épiploon pour examen histologique. Les suites opératoires furent très simples. Revue huit mois plus tard, la malade est améliorée; elle souffre moins et moins longtemps au moment de ses règles; elle s'alimente mieux, mais M. Chalochet fait remarquer qu'il ne faut pas oublier qu'elle conserve cependant des lésions sur son iléon, et vraisemblablement des lésions génitales, qui imposent une certaine réserve dans l'appréciation du pronostic.

Examen histologique. — L'appendice, examiné sur cinq fragments qui répondent à la totalité de l'organe, ne présente que des lésions inflammatoires minimes, scléreuses d'une part, catarrhales de l'autre, sans qu'apparaissent ni ulcérations de la muqueuse, ni lésions suppuratives. Deux des fragments, de diamètre total agrandi, sont creusés, au voisinage de l'insertion du méso-appendice, en pleine tunique musculaire, de plusieurs cavités ovalaires bordées par un épithélium cylindrique dont les cellules, régulièrement hautes, munies d'un noyau en situation basale, sont identiques à celles des glandes de l'endomètre. On voit, tout autour de ces tubes, de nombreuses cellules arrondies très sombres, leur formant une gaine régulière, qui sont à identifier au stroma cytogène de la muqueuse utérine; au delà, le contact se fait avec les tuniques musculaires de l'appendice, puis avec le péritoine qui présente une réaction macrophagique marquée autour de granulations pigmentaires dont l'origine sanguine paraît évidente.

Des coupes en séries nous ont montré d'abord combien ces lésions sont limitées : trois coupes seulement, prélevées de dix en dix, intéressent le nodule; elles ont mis en évidence aussi qu'il n'existe aucun point de communication entre ces tubes glandulaires et ceux de la muqueuse appendiculaire; de même ils ne viennent pas s'ouvrir à la surface séreuse avec laquelle ils n'ont aucun rapport de continuité.

L'identité de cette formation avec les endométriomes décrits sur les parois de l'intestin n'est pas douteuse. Notons que la morphologie de l'épithélium endométrial est ici celle de la phase post-menstruelle : les tubes sont de contour régulier, ils sont vides, leurs cellules bordantes ne contiennent ni mucus ni glycogène, les noyaux sont en situation régulièrement profonde.

L'épiploon est atteint de sclérose dense; il porte lui aussi, comme la séreuse péri-appendiculaire, de nombreux petits îlots cellulaires réactionnels, riches en macrophages et en pigment sanguin; on n'y voit pas de formations endométrioïdes.

Ces aspects sont ceux de l'endométriome dans sa forme localisée à un court segment de l'appendice, localisée aussi au tiers externe, sous-péritonéal de la paroi de l'organe. Les lésions notées sur la séreuse et sur l'épiploon sont à rapporter à la résorption des hémorragies qui se sont produites dans le péritoine; elles sont dépourvues de tout caractère inflammatoire surajouté.

Les traits cliniques de ces localisations appendiculaires de l'endométriose sont au complet dans cette observation :

La malade est âgée de plus de 30 ans, de moins de 50 ans.

Elle a déjà eu plusieurs crises étiquetées appendicite chronique, avec troubles digestifs, état sub-fébrile, douleurs localisées à la fosse iliaque droite.

Ces crises ont deux fois sur trois coïncidé avec la période des règles.

La menstruation est très douloureuse depuis une dizaine d'années.

L'examen clinique, au moment de la crise qui a motivé l'intervention, n'a révélé ni contracture franche de la paroi abdominale, ni signes généraux graves, mais seulement des signes qui permettaient le diagnostic d'appendicite subaiguë banale.

Nos recherches bibliographiques nous ont montré que sur 23 observations d'endométriose avec localisation à l'appendice, 9 apportent les mêmes particularités : la coexistence des crises douloureuses avec la menstruation, la dysménorrhée toujours marquée, en sont les traits

essentiels qui devraient, si le chirurgien en était averti, permettre un diagnostic pré-opératoire précis; et encore ces lésions appendiculaires ne sont-elles pas forcément seules présentes : elles peuvent s'associer à des lésions identiques de l'iléon, du cæcum, du péritoine pelvien et à des lésions génitales discrètes. Seelig note l'adhérence de l'appendice à la trompe droite; Milone signale la présence d'endométriomes des deux ovaires; Cabot trouve atteint l'ovaire gauche. Seul Starr précise, qu'ayant exploré les organes génitaux, il les a trouvés normaux. Ce temps de l'examen en cours d'intervention manquant dans de nombreuses observations, il est impossible d'apprécier avec précision la fréquence et les caractères des lésions génitales associées; il est infiniment vraisemblable qu'elles existent presque toujours et rendent compte de la dysménorrhée; mais ce qui doit cependant être retenu, c'est l'existence de formes cliniques à symptomatologie appendiculaire prédominante.

Dans les autres observations, dont la plus ancienne est due à Hueter (1918), ce sont à l'inverse les lésions génitales qui ont motivé l'intervention, et ont permis de constater fortuitement que l'appendice portait des nodules endométrioïdes. Là encore toute statistique est rendue impossible par le grand nombre de cas où l'appendice, à son tour, échappe à l'examen. Rappelons que Sampson, qui, à lui seul, a observé cinq endométriomes de l'appendice dans une série de 19 malades, admet quc ce sont les kystes goudronneux de l'ovaire droit qui exposeraient à l'atteinte de l'appendice, ceux de l'ovaire gauche au contraire à l'atteinte du colon sigmoïde; il y voit une vérification des théories pathogéniques qu'il a défendues.

L'aspect des lésions au cours de l'intervention était beaucoup plus frappant dans l'observation de M. Chalochet que dans celles des autres auteurs; nous y voyons à la fois les petits nodules saignants de la paroi iléale, et l'hémorragie intra-péritonéale, qu'il est permis d'attribuer au suintement des nodules lésionnels eux-mêmes, hémorragie en voie de résorption, d'où les îlots macrophagiques et pigmentaires de l'épiploon.

Le siège des lésions sur l'appendice est variable : il peut y avoir atteinte diffuse de l'organe, ou formation de nodules isolés. Suzuki y insistait déjà, et Milone souligne que ce sont précisément les formes localisées qui donneraient lieu à des symptômes appendiculaires; les nodules situés près de la base seraient plus aptes à provoquer des crises franches comme dans son cas et dans celui de Dietlin, que les nodules de la pointe, qui, dans les observations de Dougal, Suzuki, n'avaient donné lieu qu'à des symptômes frustes. Notons en passant qu'il n'a jamais été décrit de lésions d'appendicite aiguë accompagnant ces endométriomes.

C'est constamment dans le segment externe de la paroi appendiculaire que siègent les endométriomes, soit sous la séreuse, et souvent dans l'angle d'accolement du méso, soit dans la couche musculaire externe; nous ne connaissons pas d'observations à localisation sous-muqueuse,

comme il est classique d'en décrire pour le cæcum et le côlon sigmoïde. Nous avons vu que, dans le cas de M. Chalochet, des coupes en séries nous ont permis de vérifier l'absence de toute communication entre les tubes endométrioïdes et la lumière appendiculaire.

La morphologie fine de ces endométriomes appendiculaires ne nous retiendra pas; ils n'ont rien qui les distingue des autres endométriomes extra-génitaux, trop connus pour que nous y revenions. Il est à remarquer qu'on n'a jamais décrit, sur leurs tubes glanduliformes, l'effet folliculo-lutéinique que Schindler illustre sur une adénomyose externe du ligament large : devant des accidents cliniques qui n'atteignent jamais à l'urgence chirurgicale tout en étant assez francs, le chirurgien attend la fin des règles pour intervenir.

Suzuki, Ewald, Kulikowska, insistent sur l'importance de l'atmosphère musculaire qui entourait les formations tubulées dans leurs cas; nous n'avons rien observé de semblable, et les autres observations ne font pas mention de ce fait.

Quel est l'avenir réservé à ccs malades opérées, mais qui conservent, parfois sur d'autres segments du tube digestif, et probablement toujours sur leur appareil génital, des lésions du même ordre ? L'appendicectomie ne peut prétendre à les guérir et nous voyons plusieurs auteurs réintervenir ultérieurement sur les lésions ovariennes ou poser les indications de la castration radiothérapique.

A la séance de la Société Anatomique où nous apportions l'observation de M. Chalochet, M. Moulonguet indiqua que la radiothérapie à doses faibles, en supprimant les règles temporairement, serait sans doute d'un utile appoint chez ces malades; M. Fiessinger demanda si la folliculine, vraisemblablement susceptible d'exagérer les phénomènes fluxionnaires dans les endométriomes extra-génitaux, avait été utilisée comme moyen de diagnostic : nous n'avons pas rencontré cette suggestion dans nos recherches bibliographiques.

Un cas de syphilis de l'arbre uro-génital (en collaboration avec Huguenin). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 7 février), t. 3, 1926, p. 164.

Tuberculose de la glande sous-maxillaire (en collaboration avec H. Mondor). *Presse méd.*, t. 43, 1935, p. 897.

Oblitération complète du rectum, terme évolutif d'une rectite (en collaboration avec P. Huet). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 6 juin), t. 12, 1935, p. 735.

Perforation utérine cliniquement latente, avec lésions graves à l'intervention (en collaboration avec C. Olivier et G. Laurence). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 5 janvier), t. 16, 1939, p. 65.

II. — MÉDECINE.

La périartérite noueuse (en collaboration avec R. Debré, R Leroux et Lelong). *Ann. d'Anat. path.*, t. 5, juillet 1928, p. 757.

Si l'on se reporte à la description originale de la périartérite noueuse donnée en 1866 par Kussmaul et Maier, on y trouve déjà les caractères essentiels de la maladie, à peine modifiés par les travaux ultérieurs, cependant nombreux sur ce sujet.

A l'aide de deux observations, les auteurs décrivent une curieuse maladie des artères, accompagnée de paralysies rapidement progressives, de mal de Bright et de signes abdominaux ayant évolué chez deux sujets fébricitants, anémiés, porteurs de petits nodules cutanés caractéristiques.

En ces dernières années, plusieurs travaux importants ont paru à l'étranger sur ce sujet; on ne peut cependant affirmer que la maladie soit plus rare en France, où elle semble seulement avoir été moins recherchée. Les travaux de Marinesco, Paulian, Draganesco (1923), Iwens (1924), Grüber (1925 et 1926), Frommel, Balo (1926), contiennent l'ensemble des données acquises sur ce sujet.

Le nombre des observations publiées, relevé par Grüber, s'élève à 114 cas, auxquels s'ajoutent 45 observations isolées parues depuis 1925.

Si l'on essaye de schématiser les notions acquises sur la périartérite noueuse, la similitude des remarques suivantes, énoncées par tous les autcurs est très frappante :

Le polymorphisme des signes cliniques est tel qu'il défie toute description univoque.

Les lésions peuvent siéger indifféremment sur tous les organes de l'économie.

Ces lésions consistent en modifications des artères, modifications profondes, identiques d'un organe sur l'autre, atteignant toutes les tuniques du vaisseau et entraînant secondairement des troubles de la nutrition des tissus avec toutes leurs conséquences.

L'étiologie est encore inconnue; le pronostic est, dans la règle, fatal après une évolution de durée très variable.

Il semble donc que la maladie de Kussmaul et Maier tire son identité, non pas d'un ensemble de symptômes, mais d'un élément purement anatomique, facile, du reste, à reconnaître, du moins dans les cas récents,

remarquablement schématique et identique à lui-même, quel que soit l'organe où on le rencontre.

Le résumé de l'observation personnelle suivante montrera l'une des modalités cliniques que peut revêtir la périartérite noueuse :

P... (Édouard), 13 ans. Entre à l'hôpital pour des douleurs localisées surtout dans le ventre et les membres inférieurs, une éruption cutanéo-muqueuse à type papulo-bulleux et une asthénie intense.

Le début de la maladie remonte à une dizaine de jours; d'une façon progressive l'enfant a été pris d'un malaise général avec sensation d'accablement, anorexie, céphalée et surtout douleurs dans les jambes. Les jours suivants l'état s'aggrave encore : des vomissements abondants et fréquents surviennent, avec douleurs abdominales vives, diarrhée fétide et sanguinolente. Enfin, la veille de l'entrée, l'apparition d'une éruption cutanée décide la mère à amener l'enfant à l'hôpital.

Les antécédents personnels et familiaux sont négatifs.

A l'entrée, on est en présence d'un enfant pâle, d'aspect fatigué, dont la température est à 37°,8. L'attention est d'abord attirée par les lésions cutanées. Ces lésions sont polymorphes : la plupart sont des papules arrondies formant des nodules nettement saillants; elles sont de couleur rouge foncé, violacé, de consistance ferme, non douloureuses. Certains de ces éléments sont centrés par une vésicule à contenu hémorragique, de taille variable. Ces éléments sont au nombre d'une quinzaine, disséminés sans ordre, mais plus nombreux cependant sur les membres inférieurs. Il existe en outre des placards ecchymotiques de forme irrégulière que la mère rattache sans raison valable à de prétendus traumatismes.

Cette éruption coexiste avec des lésions extrêmement curieuses des muqueuses linguale et bucco-pharyngée. Sur le bord droit de la langue, près de la pointe, se trouve une tuméfaction de la forme et du volume d'une petite cerise, de couleur rouge foncée, de consistance molle, non douloureuse. Chacune des lèvres porte deux nodules analogues séparés par des érosions sanguinolentes. Les narines laissent échapper une sérosité sanglante.

Le second phénomène important est l'existence de doulcurs spontanées très vives. L'enfant se plaint dc souffrir dans la continuité des membres, mais l'examen objectif (mouvements articulaires, contractures, réflexes) est négatif; on décèle seulement une douleur marquée à la pression profonde de toutes les masses musculaires.

En dehors des lésions buccales décrites, le tube digestif trahit son atteinte par la fétidité de l'haleine, l'inappétence, des vomissements alimentaires et bilieux, un peu de diarrhée. Le foie est gros et douloureux, le météorisme abdominal très marqué. Enfin l'examen des urines montre l'existence d'une néphrite hématurique : les urines sont rares, foncées, elles contiennent une quantité importante d'albumine et des hématies en abondance.

Pendant les jours suivants, la température oscille entre 37°,4 et 39°; les douleurs s'accentuent et se généralisent à toutes les masses musculaires; l'insomnie est complète; le malade, très abattu, est cependant lucide; certaines des lésions cutanées ont fait place à des ulcérations nécrotiques cratériformes, à fonds rouge un peu bourgeonnant. L'hémoculture en bouillon peptoné est négative ainsi que la cuti-réaction tuberculinique.

Sept jours après son entrée l'enfant meurt après une dernière phase d'adynamie complète avec douleurs atroces, éruption pustuleuse diffuse et ulcération de nombreux éléments, hypothermie à 36°,2.

Les lésions macroscopiques. — L'examen macroscopique des organes prélevés à l'autopsie permet rarement de poser un diagnostic de périartérite noueuse; la présence d'hémorragies viscérales dues à des ruptures vasculaires, même importantes, d'ulcérations gastro-intestinales, de foyers

multiples d'infarctus, ne fait qu'égarer le diagnostic. Un fait demeure seul capable de l'orienter : la présence de nodosités miliaires le long d'un trajet artériel; c'est surtout au niveau des coronaires, de la surface externe du cerveau, des branches de l'artère hépatique, des artères assurant la vascularisation des nerfs périphériques, qu'elles sont bien visibles : nodosités blanchâtres, de dureté moyenne, incluses dans la paroi vasculaire même.

Quels sont les organes les plus fréquemment atteints ? Étant donné le nombre des autopsies incomplètes négligeant les foyers latents, on ne peut avoir à ce sujet qu'une approximation qui permet d'énumérer les données suivantes :

Le cœur est atteint dans 90 pour 100 des cas; sur 114 observations, *le rein* était intéressé 80 fois et les 45 observations recueillies depuis 1925 comportaient toutes une lésion rénale, ce qui donne 125 cas sur 159 observations, sans compter les autopsies qui ne donnent aucun renseignement à ce sujet. *La rate* serait lésée dans la moitié des cas ; le foie dans 15 pour 100 des cas seulement. Signalons ici les lésions prédominant sur la vésicule biliaire, ayant entraîné la rupture d'un anévrisme de l'artère cystique dans une observation et dans une autre la formation d'une masse pseudo-néoplasique.

Les *artères des nerfs périphériques* sont certainement très souvent atteintes; Marinesco en trouve la vérification anatomique dans 10 cas sur 58, mais elles ne sont presque jamais recherchées et demeurent probablement méconnues.

Les *nodules cutanés* sont très rares. Il n'en existe que 7 observations, dont 5 de malades ayant guéri.

Frommel a repris l'étude des localisations électives de la périartérite noueuse et en donne le classement suivant : les coronaires, le rein et le foie sont des organes les plus fréquemment atteints, puis viennent le mésentère, l'estomac, l'intestin, la rate, le pancréas, les muscles, les nerfs et beaucoup plus rarement la vessie et la surrénale.

Les lésions histologiques. — Seul l'examen histologique peut mettre en évidence les lésions essentielles de la périartérite noueuse et l'on peut distinguer avec Grüber :

— La lésion spécifique artérielle et les lésions actives qu'elle entraîne;
— Les lésions secondaires banales dues aux troubles de la vascularisation des parenchymes;
— La lésion artérielle élémentaire est décrite d'une manière univoque par tous les auteurs.

Toutes les artères peuvent être atteintes, quel que soit leur calibre, et, si l'on prend comme exemple une artère de dimensions très réduites, on observe des modifications qui portent :

a. Sur la lumière du vaisseau, qui est rétrécie, irrégulière, parfois complètement oblitérée par un exsudat fibrinoïde;
b. Sur l'intima, qui est épaissie, infiltrée de sérosité;
c. Sur la média qui présente, elle aussi, un épaississement notable, mais qui est surtout lésée dans ses tuniques élastiques; celles-ci sont dissociées, parfois entièrement détruites, souvent réduites à quelques grêles filaments séparés les uns des autres;
d. Sur l'adventice, où l'on note une infiltration très marquée de polynucléaires qui dépassent les limites du vaisseau et l'encadrent d'un véritable manchon inflammatoire.

On peut distinguer à ce nodule plusieurs aspects dans le temps nodules fermes, avec réaction inflammatoire intense, exsudation œdémateuse et grosse tuméfaction de l'intima; nodules anciens, au contraire, avec organisation du thrombus central, sclérose des parois vasculaires dont la continuité se trouve reconstituée par un tissu scléreux pauvre en noyaux, parsemé de quelques débris de fibres élastiques. On peut également observer

des formes destructives dans lesquelles la nécrose est parfois si prononcée qu'une brèche se crée dans la paroi vasculaire avec formation d'images anévrismales.

A côté de ces lésions essentielles primitives de la périartérite noueuse, les auteurs insistent sur l'importance des lésions associées, secondaires, observées dans les cas d'une certaine durée et dues aux défauts de l'irrigation sanguine dans le territoire des artères atteintes; parmi les lésions le plus souvent observées se trouvent les dégénérescences des nerfs périphériques, les foyers hémorragiques des hémisphères cérébraux, les ulcérations du tube digestif, plus rarement les hémorragies pancréatiques; les lésions rénales, très fréquentes, ont été longuement étudiées par Grüber, qui les schématise de la façon suivante :

« Les glomérules présentent toujours des lésions inflammatoires, quel que soit l'état de leurs artères, lésions exsudatives plus ou moins intenses qui se rattachent aux lésions actives de la maladie, prédominant en tel point sur le vaisseau même et aboutissant à la formation d'un nodule typique, en tel autre seulement sur les éléments épithéliaux du glomérule. Les tubes peuvent présenter des lésions dégénératives multiples. Le tissu conjonctif est toujours envahi de sclérose dans les cas de longue durée. Enfin, si le tronc artériel est important, un véritable infarctus se trouve constitué avec ses caractères habituels. »

Notre observation personnelle constitue un tableau anatomique assez schématique de la multiplicité des lésions viscérales qui méritent d'être rapportées en détail.

Le tractus digestif (estomac, intestin grêle, côlon) présente un semis de nodosités blanchâtres, grisâtres ou jaunâtres rappelant grossièrement une éruption de granulie. Ces nodosités sont irrégulièrement disposées, à distance variable les unes des autres. Elles sont nettement enchâssées dans l'épaisseur de la paroi et refoulent sans les altérer la muqueuse en dedans et la musculeuse en dehors. Elles offrent le volume et la consistance dure de grains de plomb ou de grains de chènevis. La muqueuse gastrique et intestinale ne présente que quelques discrètes lésions de congestion. Les plaques de Peyer ne sont pas hypertrophiées, mais les ganglions mésentériques sont légèrement augmentés de volumes.

Le foie est volumineux, pâle, sec à la coupe, de consistance ferme; il pèse 1400^{g}. La vésicule est macroscopiquement normale.

La rate, augmentée de volume, pâle et molle, pèse 135^{g}, sa surface de section montre de nombreux nodules blanchâtres, analogues à ceux qui siègent dans la paroi intestinale.

Le rein droit (200^{g}) et le rein gauche (285^{g}) présentent l'aspect de la néphrite subaiguë à gros rein blanc : sur la tranche de section, la corticale est épaissie, pâle et parsemée de marbrures; les pyramides sont violacées.

Le pancréas présente quelques hémorragies interstitielles au niveau de la queue.

Les viscères thoraciques n'offrent à considérer que quelques foyers broncho-pneumoniques dans le poumon droit, et un léger épanchement pleural hémorragique bilatéral.

L'examen histologique montre au niveau de l'intestin la présence de

nodules situés dans la sous-muqueuse qui sont constitués de la manière suivante : polynucléaires altérés, quelques lymphocytes, nombreuses cellules mononucléées libres.

Au pourtour immédiat de cet amas cellulaire, plusieurs capillaires sont pourvus d'un endothélium turgescent et d'un manchon inflammatoire de cellules libres. Des nodules analogues, qui paraissent plus anciens, comportent en leur centre une substance nécrotique granuleuse autour de laquelle les colorations électives permettent de déceler les vestiges d'une armature élastique vasculaire.

Au niveau du rein, les lésions glomérulaires artérielles et interstitielles parsèment tout le parenchyme rénal. Les lésions glomérulaires sont de trois types :

1° Nécrose portant sur le pédicule artériel ou sur le réseau artériel;

2° Prolifération endothéliale comblant l'espace capsulaire et réalisant une symphyse cellulaire;

3° Sclérose étouffant peu à peu tous les éléments cellulaires et aboutissant à la transformation fibreuse totale.

Les lésions artérielles sont calquées sur les trois types de lésions glomérulaires; la variété nécrotique, en particulier, montre une dégénérescence fibrinoïde sous-endothéliale avec manchon de polynucléaires, alors que la lumière centrale est encore perméable. D'une façon générale, le tableau histologique est celui d'une néphrite subaiguë avec altérations glomérulaires et artérielles prédominantes à caractères dégénératifs.

Le parenchyme splénique est accidenté par quelques plages nécrotiques systématisées au niveau des corpuscules de Malpighi. Les altérations vasculaires sont identiques à celles des artérioles rénales. La pulpe rouge et la pulpe blanche sont sensiblement normales dans l'intervalle des nodules inflammatoires.

***

Un vaste champ d'étude reste ouvert autour de cette curieuse affection. Certaines coïncidences laissent à penser que d'autres états pathologiques, comme la neurofibromatose de Recklinghausen, pourraient avoir quelques rapports avec la périartérite noueuse; ainsi en témoigne l'observation récente de Brocher et Frommel, qui soulève le problème de l'influence possible des altérations du système nerveux, végétatif en particulier, sur le déterminisme des lésions artérielles.

Si l'on songe d'autre part, que la périartérite noueuse n'est pas l'apanage de l'espèce humaine, mais qu'elle se rencontre également chez les animaux comme le cerf (Lüpke), le veau (Güldner), le porc (Joest), le chien (Balo), il est permis de penser que l'orientation des recherches dans le domaine de la pathologie expérimentale pourra être fertile en enseignements sur la pathogénie et même l'étiologie de la périartérite noueuse.

Une nouvelle observation de tuberculose cutanée primitive (en collaboration avec Léon Bernard et Maurice Lamy). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 54, 1930, p. 494.

La primo-infection tuberculeuse par inoculation cutanée (en collaboration avec Léon Bernard, Marcel Lelong et Maurice Lamy). *Ann. de Méd.*, t. 30, 1931, p. 401.

Les cas de primo-infection tuberculeuse par voie cutanée, avec chancre d'inoculation à la peau, sont très rarement signalés. On peut expliquer cette rareté par ce fait que, de tous les organes du corps humain, la peau est celui qui offre les conditions les moins favorables à la fixation, à la pénétration et à la multiplication des bacilles, ainsi que le démontrent les observations cliniques et expérimentales.

Pour rare que soit ce chancre cutané, son étude présente néanmoins un intérêt considérable. Placée ainsi directement sous les yeux de l'observateur, la lésion initiale de la tuberculose peut être plus aisément étudiée.

En l'espace de quelques mois, nous avons eu l'occasion d'observer trois nourrissons porteurs d'un chancre cutané consécutif à une primo-inoculation tuberculeuse. Voici, brièvement résumé, un des cas que nous avons observé.

L'enfant Jacqueline F..., âgée de 4 mois, entre à la crèche de l'hôpital Laennec, le 7 janvier 1930. Elle est née avant terme, à 7 mois, le 5 septembre 1929, pesant 2^{kg},170.

Sa mère, bien portante, semble-t-il, avant et pendant cette grossesse, a commencé à tousser et à cracher trois semaines après l'accouchement. A la fin de novembre 1929, les examens cliniques et radiologiques pratiqués dans un dispensaire font porter le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon gauche. Les crachats renferment des bacilles de Koch. La mère entre à l'hôpital Broussais le 27 novembre 1929; depuis cette date, elle est complètement séparée de son enfant.

Jusque-là, le contact de l'enfant avec sa mère tuberculeuse a été intime, toutes deux passant les journées et les nuits dans la même chambre. La mère assure bien qu'elle prenait certaines précautions et affirme qu'elle crachait dans un crachoir; elle avoue néanmoins qu'elle embrassait fréquemment sa fille.

Vers le 20 novembre, elle remarque sur la joue gauche de l'enfant l'existence d'une petite ulcération qui, depuis cette date, n'a cessé de s'étendre en largeur et de se creuser en profondeur; elle persiste encore lorsque l'enfant nous est amenée.

Lorsque nous l'examinons, le 7 janvier 1930, nous constatons, en effet, à la partie antérieure et inférieure de la joue gauche, l'existence d'une ulcération ovalaire à grand axe vertical dont les dimensions atteignent 8^{mm} sur 4^{mm}. Il s'agit d'un ulcère assez profond et non d'une simple érosion. La lésion ne repose pas sur une base indurée, mais on perçoit par la palpation une légère infiltration sous-dermique qui déborde nettement les limites de l'ulcération. Celle-ci est recouverte d'une croûtelle noirâtre et entourée d'un bourrelet rougeâtre légèrement saillant. De plus, nous trouvons dans la région sous-mentale, un peu à gauche de la ligne médiane, deux ganglions durs, mobiles, sans adhérence ni à la peau ni aux plans profonds, et du volume d'une noisette.

Le reste de l'examen ne donne guère que des résuliats négatifs. Nous sommes en présence d'un nourrisson débile dont le poids, à l'âge de 4 mois, ne dépasse pas 3^{kg},500, mais chez lequel on ne constate aucun autre symptôme anormal, sauf une très légère augmentation du volume de la rate.

L'aspect de la lésion, la notion de la lésion pulmonaire maternelle rendaient extrêmement probable le diagnostic de tuberculose cutanée primitive. De fait, une cuti-réaction à la tuberculine faite le jour même donnait un résultat positif.

Les jours suivants, nous avons observé la chute de l'escarre et assisté à une cicatrisation presque complète. Les ganglions sous-mentaux sont demeurés sans modification. Mais, en même temps, se manifestaient un certain nombre de symptômes des plus alarmants, chute de poids, élévation progressive de la température, augmentation nette du volume de la rate. Une radiographie faite le 15 janvier montrait un semis de taches irrégulièrement disséminées dans les deux poumons. L'enfant mourait le 18 janvier, succombant manifestement à une généralisation tuberculeuse.

L'autorisation de pratiquer l'autopsie nous a été refusée. Nous avons pu néanmoins prélever les ganglions sous-mentaux : ils revêtaient l'aspect habituel des ganglions caséeux tuberculeux. Nous avons, du reste, retrouvé sur les coupes histologiques de nombreux bacilles acido et alcoolo-résistants et l'inoculation de plusieurs fragments de ces ganglions à des cobayes a déterminé chez eux une tuberculose typique.

Note sur l'histologie du rein sénile (en collaboration avec S. Dobkevitch). *Ann. d'Anat. path.*, t. 9, 1932, p. 751.

Il nous a paru intéressant, étant donnée l'abondance relative de notre matériel d'étude, de rapporter brièvement le résultat de l'examen histologique des reins de 47 sujets âgés, examen entrepris par nous à l'occasion de la thèse de notre ami P. Delafontaine (Paris, 1930).

Les autopsies, pratiquées dans le service de M. le docteur Pasteur Vallery-Radot, à Bicêtre, l'ont été dans les délais habituels; c'est dire que la fixation tardive des fragments prélevés, l'importance inévitable des altérations cadavériques nous interdisaient d'avance toute étude histologique fine. Après fixation au formol ou au Müller-formol, les pièces ont été incluses dans la paraffine et les coupes colorées par les méthodes usuelles (hématéine-éosine, Van Gieson, Mallory).

Cette étude nous a permis de vérifier la notion courante qu'il n'existe pas de types histologiques bien déterminés qui qualifient le rein sénile. Cependant, bien que non spécifiques, quelques caractères nous ont paru dominer : l'importance des lésions de sclérose, la fréquence relative des foyers d'infiltration lymphocytaire témoignant de poussées évolutives récentes; la répartition parcellaire, localisée de ces lésions.

Avant de voir si l'on peut dégager de la localisation des lésions, ou de leur association, des types anatomiques plus ou moins définis, analysons l'état des différents éléments du rein, sans pour cela entrer dans le détail de lésions maintes fois décrites.

Étant donné le mode de prélèvement, nous n'insisterons pas sur l'état des épithéliums tubulaires, toujours altérés; l'architecture des tubes est bouleversée; ils sont soit collabés, écrasés par la sclérose, soit dilatés, donnant à la médullaire un aspect désordonné.

Les glomérules. — Il est presque constant (34 cas sur 42) d'observer des lésions de l'appareil glomérulaire. Dans la règle, le glomérule atteint est modifié par une sclérose intense. Ses éléments cellulaires ont disparu : il apparaît sous l'aspect classique du « pain à cacheter ». Le nombre et la répartition de ces glomérules fibreux sont très irréguliers et varient d'un champ microscopique à l'autre; ils peuvent manquer complètement dans des zones étendues et se trouver groupés en amas, noyés dans une atmosphère de sclérose dense. Les glomérules atteints présentent parfois des lésions moins complètement destructives : simple congestion, présence d'un exsudat séro-albumineux dans l'espace capsulaire (2 cas); sclérose de la capsule de Bowmann ou du peloton vasculaire; dégénérescence hyaline plus ou moins partielle, à point de départ indifféremment capsulaire ou vasculaire.

Notons que si, pour un même rein, la proportion des glomérules altérés est variable suivant la région examinée, il reste dans l'ensemble un grand nombre d'éléments intacts.

Les vaisseaux sont le siège de lésions non moins fréquentes et importantes, bien qu'il n'y ait pas de parallélisme absolu entre les deux ordres de lésions. Les différentes tuniques artérielles sont touchées; tous les degrés de l'endo-périartérite se retrouvent, atteignant aussi bien les artérioles que les vaisseaux de gros calibre : épaississement total de la paroi, prolifération de l'intima, sclérose périphérique diffuse, arborescente. De plus, chaque fois qu'un fragment de l'artère rénale a été examiné, nous l'avons trouvée atteinte d'artério-sclérose, alors même que, macroscopiquement, elle paraissait intacte.

La sclérose interstitielle est la lésion la plus commune. Elle manque dans six de nos cas seulement.

Dans la corticale, l'intensité de la sclérose et sa topographie sont très variables; tantôt elle est diffuse et uniforme, plus ou moins discrète. Plus généralement elle est irrégulière, disposée en plages, en travées, en nodules, d'où partent des ramifications qui infiltrent et dissocient le parenchyme voisin. Parfois ces travées scléreuses paraissent centrées par un vaisseau, lui-même très altéré. Il n'est pas rare de constater la localisation périphérique, sous-capsulaire, de la sclérose. Des coins fibreux perpendiculaires à la surface pénètrent dans la corticale qu'ils segmentent.

La sclérose médullaire est constante, dense, homogène, elle s'insinue entre les tubes qui se trouvent largement écartés les uns des autres.

Dans un tiers des cas, nous avons constaté la présence de zones *infiltrées de cellules rondes*, zones très irrégulièrement disséminées, le plus souvent sous forme d'amas sous-capsulaires ou périglomérulaires.

Exceptionnellement, dans un cas, nous avons constaté l'existence d'un infarctus.

Dans l'ensemble, comment se présente le rein sénile ? C'est avant tout un rein scléreux atteint de lésions parcellaires disséminées, où prédominent les altérations glomérulo-vasculaires et la sclérose interstitielle. Les foyers d'infiltrations lymphocytaires permettent de supposer qu'à côté de lésions fixées, anciennes, liées à des intoxications ou à des infections plus ou moins latentes qui se sont accumulées au cours des années, il existe des lésions récentes, en évolution, qui interviennent dans l'apparition des signes fonctionnels.

Cet aspect, en somme très banal, diffère peu du rein scléreux de la néphrite chronique, et nous paraît en particulier réunir les caractères qu'Oberling accorde à la néphrite ascendante. Oberling a d'ailleurs insisté sur le rôle des néphrites ascendantes dans la pathogénie du rein sénile. Mais l'importance des lésions vasculaires nous interdit de penser que ce facteur est seul en jeu. Comme on pouvait d'ailleurs le prévoir, l'ancienneté et l'intrication des lésions sont telles qu'il est impossible d'en retrouver le point de départ, et d'en reconstruire la marche. A condition de multiplier les prélèvements, on retrouve souvent sur un même rein les éléments des théories diverses qui ont été échafaudées : sclérose d'origine vasculaire, néphrite interstitielle d'emblée, néphrite d'origine ascendante.

L'histologie ne nous paraît donc apporter aucune précision dans l'étude de la pathogénie du rein sénile, du fait même de la variété et de la complexité des lésions.

Les lésions viscérales au cours du syndrome malin toxi-infectieux. Le rôle du système neuro-végétatif (en collaboration avec Marquézy et Mlle Ladet). *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris,* t. 54, juin 1938, p. 923.

Nous avons étudié les lésions viscérales dans 60 cas de syndrome malin : 16 diphtéries, 15 rougeoles, 9 coqueluches, 8 grippes, 4 scarlatines, 1 purpura fulminans méningococcique, 1 poliomyélite antérieure aiguë, 3 syndromes pâleur-hyperthermie consécutifs à des otites suppurées. Nous en rapprochons avec V. Hutinel, trois observations de syndrome malin d'origine non infectieuse : un eczéma aigu du nourrisson, un syndrome de pâleur-hyperthermie après trépanation mastoïdienne, et même un état de mal épileptique. Nous avons poursuivi systématiquement l'étude anatomo-pathologique des viscères.

Au point de vue macroscopique, deux faits méritent d'être soulignés : l'importance de l'hyperhémie viscérale et de l'infiltration hémorragique des muqueuses digestives, l'intensité de la tuméfaction du tissu lymphoïde.

L'hyperhémie généralisée des viscères apparaît dès l'ouverture du thorax et de l'abdomen. *Le foie* est augmenté de volume, masse uniformément sombre ou partiellement marbrée de taches violacées. *La rate*, plus grosse que normalement, prend une couleur grenat foncé. *Les reins* sont lilas, hortensia. Cette coloration affecte souvent toute la surface de section, confondant corticale et médullaire. *Les surrénales* sont congestives sans plus. L'hématome intramédullaire est une véritable rareté. Nous ne l'avons rencontré qu'une fois, à l'autopsie d'une méningococcémie foudroyante. *Les poumons* sont atteints constamment, rouges, congestifs, présentant des plages sombres nettement infarctoïdes. A la coupe, le sang s'écoule noirâtre, mélangé ou non à de l'œdème. *Le cœur*, par contre, ne nous a jamais montré de modification macroscopique appréciable. Seules quelques taches ecchymotiques sous-péricardiques méritent d'être relevées. Par contre, nous insisterons sur l'aspect du *tissu cellulaire périviscéral* toujours particulièrement hyperhémié.

L'infiltration hémorragique des muqueuses digestives lèse l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin. Elle teinte parfois l'intestin en rouge sombre. A l'ouverture du tube digestif, on peut trouver du sang, la muqueuse est plus ou moins hémorragique. Les lésions vont du simple piqueté, purpura punctiforme, à de véritables plaques ecchymotiques. Tous les vaisseaux sont sinueux, nettement dilatés. Ces lésions sont moins fréquentes au niveau de l'estomac, qu'au niveau de l'intestin, où leur intensité est souvent marquée, en particulier au niveau de la partie terminale de l'iléon.

La tuméfaction du tissu lymphoïde mérite d'être nettement individualisée. L'adénopathie mésentérique, en effet, ne manque dans aucune de nos observations. Non seulement les ganglions sont considérablement augmentés de volume, mais leur teinte violacée est presque toujours très intense. Il est facile de les mettre en évidence dans l'angle iléo-cæcal, farcissant plus ou moins le mésentère. Le plus souvent l'adénopathie mésentérique s'accompagne d'adénopathies médiastinales et pelviennes.

La tuméfaction des plaques de Peyer et des follicules clos accompagne l'hypertrophie ganglionnaire. Il s'agit là d'un phénomène constant dont l'intensité seule varie. Tantôt les plaques de Peyer, nettement surélevées, hémorragiques, entourées de follicules clos saillants, envahissent tout l'iléon; tantôt, au contraire, elles sont moins congestives, localisées seulement dans la dernière partie de l'intestin grêle.

Tels sont les trois faits principaux qui méritent d'être retenus à l'examen macroscopique. La diffusion, l'intensité des lésions congestives et lymphoïdes sont particulièrement nettes dans la diphtérie, la grippe, la scarlatine et la rougeole. Un état de mal épileptique, un cas de purpura

pulmonaire ont réalisé les plus belles lésions. Par contre, dans le cas d'eczéma, dans les syndromes de pâleur-hyperthermie, la prédominance lymphoïde, en particulier ganglionnaire, était un peu plus nette que l'hyperhémie. Dans la coqueluche, l'hypertrophie lymphoïde est toujours marquée, mais la congestion intéresse plus le foie, les poumons et les reins que le tractus digestif.

L'étude histologique permet de mettre en évidence une série de lésions que l'on retrouve dans tous les cas. Il s'agit de modifications vasculo-sanguines et réticulaires qui se manifestent essentiellement sous l'aspect d'hyperhémie diffuse et de suffusions hémorragiques, de lésions des parois vasculaires et de thromboses, ainsi que d'altérations du système réticulaire.

L'hyperhémie diffuse porte sur tous les vaisseaux, quel qu'en soit le calibre, touchant aussi bien les vaisseaux fonctionnels que les vaisseaux nourriciers des différents organes. Cette distension étendue à tout le réseau vasculaire montre qu'il s'agit d'hyperhémie active et non pas simplement de stase.

Un degré de plus et l'on voit les hématies faire issue hors des vaisseaux réalisant des suffusions hémorragiques tantôt minimes, tantôt étendues et identifiables à de véritables infarctus. Les lésions des parois vasculaires portent exclusivement sur les endothéliums. Leur tuméfaction est évidente, les cellules obstruent parfois la lumière des vaisseaux; les noyaux en sont souvent déformés, irrégulièrement colorés. Ces vaisseaux, atteints d'endothéliite nette, étaient visibles à côté de vaisseaux parfaitement intacts. Nous les avons rencontrés dans plus de la moitié de nos observations.

Dans certains cas, on note, en outre, de véritables thromboses, tantôt au niveau des artérioles, tantôt au niveau des veines.

Les modifications du système réticulaire méritent d'être individualisées. La réaction des cellules de Kupffer au niveau du foie est particulièrement marquée. Elle est constante dans la coqueluche. Les lésions folliculaires de la rate ne sont pas exceptionnelles. L'hyperplasie réticulaire atteint aussi fréquemment les ganglions mésentériques. Elle est également souvent visible au niveau des plaques de Peyer qui, par surcroît, sont quelquefois le siège d'une nécrose franche.

***

Nous avons retrouvé ces lésions vasculaires et réticulaires à l'état de pureté dans 23 cas : 5 diphtéries, 2 grippes, 3 rougeoles, 5 coqueluches, 1 purpura méningococcique, 1 poliomyélite antérieure aiguë, 1 eczéma du nourrisson, 2 syndromes pâleur-hyperthermie, 1 état de mal épileptique, ce qui réalise un pourcentage d'environ 40 pour 100 de nos observations.

Ces désordres se répètent avec une similitude impressionnante, quel

que soit l'âge, quelle que soit l'étiologie, apportant à la lecture des comptes rendus histologiques une grande monotonie.

Dans les autres cas, ces lésions étaient associées à des lésions parenchymateuses. Elles n'en étaient pas moins faciles à reconnaître. Nous n'insisterons pas sur ces modifications des parenchymes. Soulignons cependant que, sur 13 examens de cœurs et de reins diphtériques, nous n'avons trouvé que trois fois des lésions des fibres du myocarde, trois fois des lésions de néphrite. Il s'agissait de diphtéries à évolution lente.

Dans la grippe, dans six cas sur huit, il existait des lésions inflammatoires pulmonaires et bronchitiques; sur sept coupes de rein, une seule montrait une néphrite interstitielle.

Au cours de la rougeole, 10 fois sur 15, existait une broncho-pneumonie bien caractérisée histologiquement. Les lésions broncho-pneumoniques sont moins constantes au cours de la coqueluche puisque, sur huit observations, cinq figurent dans les formes hyperhémiques pures.

La scarlatine, sur quatre cas, ne nous a montré aucune néphrite caractérisée.

* * *

En résumé, les lésions broncho-pneumoniques mises à part, les lésions parenchymateuses ne présentent pas une importance considérable. Ainsi le cœur, examiné sur 36 sujets, ne s'est montré atteint de myocardite franche que trois fois, et cela seulement dans la diphtérie maligne. Les reins contrôlés dans 54 autopsies, n'ont présenté que trois néphrites interstitielles (2 diphtéries, 1 grippe), une néphrite épithéliale véritable (diphtérie). Le foie, sur 50 examens pratiqués, n'a révélé que dix cas de stéatose. Les surrénales n'ont jamais offert de lésions dégénératives sur 42 coupes examinées après coloration par les méthodes courantes.

Cette analyse des lésions anatomiques met nettement en valeur les traits communs et caractéristiques de tous les cas de syndrome malin : l'hyperhémie des viscères, l'hyperplasie du tissu lymphoïde, les réactions du tissu réticulo-endothélial.



Nous avons répété les expériences de Reilly avec la toxine diphtérique, la toxine coquelucheuse nous a donné les mêmes réponses. L'étude anatomique des lésions constatées à l'autopsie des animaux dont le système sympathique a été ainsi irrité, présente un intérêt considérable. Reilly en a donné une description parfaite; nos examens ne font que le confirmer.

L'hyperhémie généralisée des viscères est constante. Seule varie son intensité. Elle n'est pas limitée au tube digestif, atteint le foie, la rate, les reins, les poumons, les organes pelviens. La tuméfaction du tissu lymphoïde est manifeste. Les plaques de Peyer, violacées, sont doublées de volume.

L'examen histologique offre les mêmes constatations : même congestion vasculaire intense, mêmes hémorragies diffuses, même endothéliite des artérioles, même thrombose, même hyperplasie réticulaire au niveau des éléments lymphoïdes de l'intestin et au niveau des cellules de Kupffer en certain cas. Sur quelques coupes de foie nous avons même pu mettre en évidence des lésions parenchymateuses (stéatose), comme dans les expériences de Brocard.

De ce rapide exposé, il ressort, nous semble-t-il, qu'il est possible de déterminer chez l'animal, par l'irritation du sympathique, des lésions viscérales absolument comparables à celles que l'on constate à toutes les autopsies des malades morts d'un syndrome malin. Cette superposition des lésions expérimentales et des lésions humaines nous paraît être un argument d'une valeur considérable en faveur de l'origine neuro-végétative de la malignité.

Un cas d'amylose viscérale : hépatomégalie considérable avec dégénérescence massive du foie; amylose rénale et néphrite associées (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Gilbrin). *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, t. 53, 1929, p. 635.

Un cas de caverne tuberculeuse du poumon invisible à l'examen radiographique chez un nourrisson (en collaboration avec L. Bernard et Maurice Lamy). *Rev. de la Tuberc.*, t. 13, 1932, p. 629.

Les accidents consécutifs à la phrénicectomie gauche (en collaboration avec L. Bernard et Thoyer). *Presse méd.*, t. 41, 1933, p. 689.

Hépatonéphrite toxique. Azotémie avec hypochlorémie plasmatique et globulaire et réserve alcaline normale. Échec de la rechloruration (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et J. Hamburger). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 49, 1933, p. 853.

Lithiase et adipose du pancréas associées (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Miget). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 49, 1933, p. 1118.

Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale (en collaboration avec Miget). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 6 juillet), t. 10, 1933, p. 946.

Néphrite aurique et amylose (en collaboration avec Coste et Kreis). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris*, t. 50, 1934, p. 1744.

Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie intense (en collaboration avec Thoyer). *Bul. et Mém. Soc. Hôpitaux de Paris*, t. 51, 1935, p. 1098.

Sur un cas de néphrose lipoïdique suivi pendant quatre ans. Étude anatomopathologique (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Laudat). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris,* t. 52, 1936, p. 1048.

Étude anatomoclinique et physiopathologique d'un cas de glomérulo-néphrite subaiguë mortelle chez une tuberculeuse (en collaboration avec E. Bernard et Laudat). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris,* t. 53, 1937, p. 161.

Tuberculose de généralisation non miliaire chez un adulte (en collaboration avec E. Bernard et Thieffry). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris,* t. 53, 1937, p. 236.

Un cas de pneumoconiose silicotique (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Lemant). *Bul. et Mém. Soc. méd. Hôpitaux de Paris,* t. 54, 1938, p. 214.

Anatomie et histologie du rein. Anatomie pathologique des néphrites (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot). In : *Nouveau Traité de Médecine* (sous presse).

Hémorragie sous-endocardique en nappe consécutive à un traumatisme cervical (en collaboration avec A. Clerc, Guibert et Desoille). *Arch. Mal. de Cœur,* t. 32, 1939, p. 181.

III. — TUMEURS

Contribution à l'étude des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs. *Thèse*, Paris, 1927.

Étude des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs. *Ann. d'Anat. path.*, t. 5, 1928, p. 1.

Cancers multiples, tumeurs de Krükenberg, envahissement néoplasique dans un fibrome (en collaboration avec H. Mondor et A. Monsaingeon). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 3 novembre), t. 15, 1938, p. 932.

C'est sur l'instigation de nos Maîtres les Professeurs Lecène et H. Mondor que nous avons étudié, à l'occasion de notre Thèse, dix observations inédites de tumeurs métastatiques des ovaires. Cette étude nous a permis les constatations suivantes :

Caractères macroscopiques. — Les tumeurs secondaires de l'ovaire sont de caractères extérieurs absolument constants; toutes les descriptions sont identiques à celles qu'en donna Krükenberg, au point que ces caractères seuls, en l'absence du contrôle histologique, suffiraient déjà à imposer le diagnostic.

Dans la règle, il s'agit de tumeurs de taille moyenne; elles atteignent en général le volume des deux poings, mais le dépassent parfois.

Il est rare que les deux ovaires soient de même taille, Peut-être la métastase ne se fait-elle pas simultanément dans chacun d'eux; l'observation de Bland Sutton semblerait l'indiquer puisque, à une première intervention l'ovaire gauche, normal en apparence, fut laissé et dut être extirpé à son tour six mois plus tard.

Dans toutes les formes successives, ou asymétriques, c'est presque toujours l'ovaire droit qui est le premier et le plus atteint. Dans les formes unilatérales également, c'est souvent l'ovaire gauche qui est respecté.

La tumeur apparaît sous forme d'une masse solide, ovoïde ou sphérique, conservant la forme générale de l'ovaire, ne contractant aucune adhérence avec les organes voisins; la surface en est lisse, souvent riche en vaisseaux, d'ordinaire plane, parfois soulevée de bosselures. La trompe, étirée, est au contact de cette surface. La consistance est ferme; cependant il existe

parfois des zones kystiques peu étendues contenant un liquide gélatineux. La coloration est blanc jaunâtre.

La tranche de section met en évidence :

1° La présence d'une coque peu épaisse à la périphérie, coque résistante, que le stylet peut dissocier;

2° L'alternance de zones dures, blanches et de zones plus molles, jaunâtres, nécrotiques;

3° L'existence dans les zones dures de nombreuses petites géodes de la taille d'un grain de mil, contenant une substance gélatineuse.

A côté de cette forme classique des tumeurs métastatiques de l'ovaire, nous signalerons les cas où ces tumeurs apparaissent dans des ovaires kystiques. C'est alors dans la paroi d'un kyste en apparence bénin que l'on trouve les caractères histologiques de malignité.

Siège de la tumeur primitive. — Nous avons retrouvé dans la littérature 355 observations de tumeurs ovariennes métastatiques à des épithéliomas digestifs, auxquelles s'ajoutent nos dix observations personnelles.

La tumeur primitive avait, dans ces 365 observations, les localisations suivantes :

Estomac	247	observations
Intestin grêle	8	»
Côlon et cæcum	31	»
Rectum	14	»
Voies biliaires	17	»
Appendice	1	observation

Dans 47 observations cette notion manque, soit que l'auteur, ayant cherché la lésion primitive, ne l'ait pas découverte, soit qu'il ait cru à la nature primitive de la tumeur ovarienne.

L'estomac est donc le siège de beaucoup le plus fréquent de la tumeur primitive, puisqu'il est rencontré dans 65,2 pour 100 des cas. Cette prédominance demeure réelle pour les tumeurs ovariennes métastatiques non digestives : Gobiet pour 172 cas relève 126 cancers gastriques pour 12 cancers du sein et 9 cancers de l'utérus; et Stone, sur 133 cas, 75 cancers gastriques pour 25 cancers du sein.

La localisation de la tumeur primitive sur le grêle paraît surprenante étant donné la rareté des épithéliomas rencontrés sur ce segment du tube digestif. M. Lecène, en 1904, n'en relève que dix cas dans la littérature auxquels la Thèse de Minvielle (1924) en ajoute 51. Parmi les neuf observations où nous trouverons cette localisation, quatre seulement s'accompagnaient d'un examen histologique probant : celles de Le Dentu (1901), Grawitz (1904), Brünner (1908), qui concluent à un adéno-carcinome du grêle, Sauter (1901) à un adénome malin de l'iléon.

Par contre, Schustler (cité par Schlagenhaufer), Weisswange (1908) ne précisent pas, et indiquent seulement la présence d'un cancer du grêle. Ferroni (1906) pose le diagnostic de sarcome, mais trouve des cellules épithéliomateuses mucipares dans l'ovaire. Kubo (1909) se demande si le grêle, adhérent, n'a pas été envahi par contiguïté; la tumeur primitive aurait alors été méconnue.

Toutes ces observations contiennent un examen histologique de l'ovaire et concluent à la nature secondaire de sa dégénérescence.

Lésions associées. — Dans 56 observations, nous trouvons cette remarque que les ovaires seuls sont le siège d'une tumeur secondaire, métastase isolée, locale, alors que le péritoine et les autres viscères paraissent sains; ce fait doit avoir une importance pronostique et dépend peut-être de la précocité de l'intervention; nous n'avons pu le préciser.

Dans beaucoup d'autres cas, il n'en est pas de même et, si nous éliminons les 90 observations qui ne contiennent aucune précision à ce sujet, nous trouvons dans les autres un grand nombre de localisations néoplasiques concomitantes.

Le péritoine est mentionné 91 fois, soit qu'il présente des nodules cancéreux isolés, soit qu'il soit uniformément épaissi; 19 fois le péritoine du Douglas est particulièrement envahi.

L'*envahissement ganglionnaire* est noté 60 fois, qu'il s'agisse seulement des ganglions périgastriques, ou aussi des chaînes lombaires juxta-aortiques.

L'*intestin* est envahi 13 fois et le *rectum* 1 fois; cette dernière localisation, très rare chez la femme au cours du cancer gastrique, avait, dans ce cas de Kappeler (1902), ses caractères habituels : métastase envahissant la face antérieure du rectum, par la séreuse, et n'atteignant pas la muqueuse.

Nous trouvons ensuite des métastases beaucoup plus rares : *voies biliaires*, 2 cas; *pancréas*, 6 cas; *rein*, 5 cas; *rate*, 2 cas; *vessie*, 1 cas; *surrénale*, 1 cas; *diaphragme*, 3 cas; *péricarde et endocarde*, 2 cas; *sein*, 2 cas; *ombilic*, 2 cas; *glandes salivaires*, 1 cas; *ligament large*, 2 cas.

Le poumon et la plèvre sont signalés 28 fois, avec pleurésie hémorragique souvent abondante.

Les métastases osseuses existaient dans six cas et nous voudrions citer l'observation de Rispal et Gontier (1904) où elles furent signalées par une fracture spontanée; celle de Stickel (1907) où elles entraînèrent des signes de paraplégie.

Les métastases associées de la trompe et de l'utérus ne sont pas rares. Pour Frankl, elles seraient presque la règle, au moins à l'examen histologique, mais, rarement recherchées, passeraient inaperçues. Ces localisations, que nous trouvons 25 fois pour l'utérus, 17 fois pour la trompe, sont caractérisées surtout par des embolies lymphatiques, siégeant loin

de la muqueuse utérine et de l'épithélium tubaire, en plein tissu conjonctif.

Enfin *la généralisation cancéreuse*, avec envahissement du tissu cellulaire, du système ganglionnaire superficiel et du médiastin n'est signalée que dans trois cas.

Étude histologique. — Nous essayerons en premier lieu de dégager les caractères histologiques essentiels des dix observations qui font l'objet de ce travail; loin d'être identiques, ces caractères nous ont permis la classification suivante.

I. *Tumeurs de structure glandulaire*, caractérisées par la présence de tubes qui affectent trois aspects différents :

a. Tubes réguliers à bordure cellulaire unistratifiée, pauvre en vacuoles muqueuses, le mucus se trouvant seulement dans la lumière centrale;
b. Tubes d'aspect plus bourgeonnant avec quelques cellules faisant saillie aux confins des tubes, et mucus très peu abondant;
c. Tubes à revêtement cellulaire régulier, pauvre en mucus, contenant dans leur lumière des cellules mucipares en chaton absolument typiques.

II. *Tumeurs dépourvues d'images glandulaires*, où l'élément conjonctif domine nettement en abondance sur les éléments épithéliomateux; les cellules tumorales, volumineuses, rondes, emplies de mucus qui refoule le noyau à la périphérie, ne sont autres que les cellules en chaton de bague de Krükenberg. Leur disposition varie :

a. Dans trois cas, elles sont isolées les unes des autres, ou par rangées de deux ou trois cellules;
b. Dans deux autres cas, elles sont groupées en vastes amas isolés les uns des autres par des fibrilles conjonctives, sortes d'îlots bien limités, formés uniquement de cellules mucipares au contact les unes des autres.

III. *Tumeurs de constitution mixte*, où les aspects décrits plus haut s'associent en des points différents d'une même coupe sans pour cela voisiner (3 cas).

Nous devons maintenant reprendre tous ces caractères et étudier :

1° *Les éléments histologiques essentiels :*
   a. Stroma;
   b. Éléments tumoraux;

2° *Les éléments histologiques inconstants : les embolies néoplasiques;*

3° *Les lésions associées de l'utérus et de la trompe;*

4° *Les relations histologiques entre tumeur primitive et tumeur secondaire.*

En cours de route, nous retrouverons les diverses interprétations qui en ont été données.

1. **Les éléments histologiques essentiels.** — *a. Le stroma.* — Dans l'ensemble, il est analogue au stroma ovarien normal; formé de cellules fusiformes ordonnées en tourbillons, il est riche en noyaux, parfois renforcé de fibres arciformes dans les régions tumorales au point de leur donner une topographie nodulaire.

On a beaucoup discuté sur sa nature. S'agit-il d'un tissu conjonctif anormal, en voie de prolifération tumorale ? Les classiques le croyaient, affirmant après Krükenberg que le tissu conjonctif était tout, et qu'il s'agissait de fibro-sarcomes. C'est Schlagenhaufer, nous l'avons vu, qui le premier s'est élevé contre cette conception.

S'agit-il d'un tissu conjonctif modifié par des réactions de défense ? Nous trouvons dans beaucoup de travaux allemands cette notion d'une hypertrophie des cellules conjonctives qui, enserrant les cellules épithéliales, leur interdirait le développement observé au niveau des muqueuses digestives.

En fait, la disposition des cellules tumorales dans le stroma ovarien est si particulière qu'il fallait bien en chercher la raison, mais nous ne croyons pas qu'il s'agisse de modifications pathologiques : les cellules conjonctives sont normales dans leur forme, leurs dimensions, leur disposition, leurs affinités colorantes, et il s'agit là sans doute d'un simple exemple de l'influence du milieu histologique sur les cellules cancéreuses.

Il faut insister sur la fréquence des lésions nécrotiques du tissu conjonctif déjà signalées par Krükenberg; elles existaient dans de nombreuses observations et nous les rencontrons à des degrés variables dans trois cas sous forme de plages où la structure fibrillaire disparaît pour faire place à un tissu réticulé riche en globules rouges, parfois dépourvu de toute structure. Dans ces zones, on trouve quelques traces de mucus disséminées au hasard. Nous y reviendrons.

Comment ces zones de nécrose se produisent-elles ? Neumann (1924) les considère comme secondaires à l'accroissement rapide de ces tumeurs. Il se peut que la vascularisation devienne alors insuffisante et que certaines zones se nécrosent entre les éléments tumoraux, comme on l'observe dans les séminomes par exemple. Quoi qu'il en soit les cellules épithéliomateuses ne subissent pas de modifications appréciables du fait même de ces lésions nécrotiques, et ceci paraît surprenant. Comment ces cellules épithéliales, par définition fragiles, subsistent-elles alors que les cellules conjonctives se nécrosent ? Interviennent-elles d'une manière quelconque dans la production de cette nécrose ? Nous ne pouvons que poser ces questions sans les résoudre.

On doit rattacher au stroma ovarien les éléments nobles de l'ovaire normal : épithélium germinatif et formations folliculaires. Ces énormes tumeurs de développement rapide, le plus souvent massif, ne contiennent plus ces éléments que dans la moitié des cas environ, mais lorsqu'on les rencontre, ils sont parfaitement normaux, fait important déjà retenu

par Krükenberg, repris par Stickel (1907) : « S'il s'agissait, dit-il, d'épithéliomas primitifs de l'ovaire, il faudrait en trouver l'origine au niveau des formations épithéliales mêmes ».

Nous n'avons pas trouvé une seule observation où soient signalées des modifications quelconques de ces formations.

b. Les cellules épithéliomateuses. — Elles revêtent deux aspects faciles à opposer :

1° Elles sont isolées, ou groupées en amas pleins au voisinage les unes des autres;

2° Elles se groupent autour de cavités arrondies et donnent à la tumeur un aspect glandulaire.

Dans le premier cas (73 observations), c'est l'image classique de la tumeur dite de Krükenberg, et nous n'insisterons plus sur la morphologie de ces cellules en chaton de bague.

Dans le deuxième cas (92 observations), les cellules épithéliales sont tout autres : « Il s'agit d'un revêtement cylindrique assez régulièrement disposé autour de cavités tubulaires ressemblant à des tubes glandulaires, et infiltrant entièrement le stroma de l'ovaire » (Lecène).

Le tissu ovarien se trouve creusé d'une multitude de logettes à parois minces, contenant des cellules orientées autour d'une cavité centrale. L'analogie de ces formations avec un acinus de glande salivaire muqueuse est frappante (Masson, observation de Walther, 1910).

Toutes les descriptions sont semblables à celles-ci et nous voulons insister surtout :

— Sur la régularité parfaite de ces cellules;

— Sur la situation centrale de leur noyau;

— Sur leur analogie avec les cellules rencontrées dans les épithéliomas digestifs, analogie qui a permis à Schlagenhaufer d'affirmer la nature secondaire de semblables lésions.

Et l'identification avec les tumeurs dites de Krükenberg est ici facile puisque très souvent les deux formes cellulaires se rencontrent sur une même coupe (37 observations). Il faut donc cesser d'établir une distinction entre les tumeurs de Krükenberg et celles qui rappellent par leur morphologie l'épithélioma primitif, on ne doit plus parler de « vraie tumeur de Krükenberg » ou de « fausse tumeur de Krükenberg ». Tous ces cas sont de même nature; si longtemps opposés les uns aux autres ils coexistent et doivent être réunis.

Faut-il essayer d'interpréter la diversité de ces images ? De leur attribuer un âge réciproque ? Nous ne le croyons pas; de semblables essais ont été tentés, toujours dictés par une recherche pathogénique; c'est ainsi que Ulesko Stroganowa (1910), constatant en certains points la présence d'amas pleins, en d'autres celle de formations tubulées, admet

que les tubes sont l'élément primitif et que, la prolifération conjonctive étant intense, ceux-ci se trouvent d'abord étranglés, puis fragmentés secondairement au point de subir une dislocation complète.

Déjà en 1920, Frankl s'élève contre cette conception; dans un des cas qu'il a observés, il constate la coexistence des aspects suivants :

1° Stroma lâche avec nombreuses cellules mucipares et mucus libre dans les mailles du stroma;

2° Stroma lâche avec images pseudo-glandulaires contenant du mucus;

3° Stroma dense avec cellules isolées en chaton de bague.

L'auteur conclut : « Le polymorphisme des éléments épithéliaux est frappant. Il s'agit là d'une tendance propre des cellules, et non pas d'une fragmentation des amas creux par la prolifération conjonctive. »

Dans celles de nos observations personnelles où nous trouvons sur la même coupe des éléments isolés et des tubes, nous n'avons pas rencontré d'images intermédiaires à ces deux types.

Nous n'avons pas davantage constaté de rapport entre ces deux dispositions et l'état du stroma, tout aussi dense autour des tubes glandulaires que des cellules isolées; aussi n'essayerons-nous pas d'interpréter la genèse de ccs formations.

Une caractéristique essentielle des cellules épithéliomateuses concerne leur teneur en mucus. Nous voudrions insister sur la nécessité absolue de pratiquer dans l'examen de tous les épithéliomas de l'ovaire une coloration par le muci-carmin; elle est indispensable : les cellules mucipares prennent sur les colorations à l'hématéine-éosine ou au Van Giesen une teinte très claire, et, dans les cas où l'aspect en chaton n'est pas absolument typique, leur identification n'est pas facile. La coloration au muci-carmin, pratiquée systématiquement permettrait sûrement de découvrir des tumeurs métastasiques grâce à la seule disposition du mucus dans les coupes.

Cette coloration nous a donné les résultats suivants :

Les cellules épithéliomateuses isolées dites « en chaton de bague » sont très riches en mucus. Il forme tout le corps cellulaire et apparaît sous forme d'une masse arrondie d'un rouge vif, bien limitée, homogène, tellement abondante qu'elle écrase le noyau le long de la paroi cellulaire. Il s'agit là d'une cellule dont le produit de sécrétion reste inclus dans ses limites mêmes, sans diffuser dans le voisinage.

Toute autre est la répartition du mucus au niveau des formations tubulées : les cellules bordantes n'en contiennent pas; elles ont presque toutes un protoplasma banal, qui demeure seulement teinté par le jaune méthanyl, et il faut parcourir de grandes étendues sur une même coupe pour découvrir une ou deux cellules creusées d'une petite vacuole de teinte rosée située vers le pôle apical. Par contre, au centre même de la

lumière du tube, se trouve une masse de mucus à contours imprécis, sans éléments cellulaires.

Dans les cas où les tubes contiennent à leur intérieur des cellules en chaton, ces cellules sont à leur tour mucipares et retrouvent les caractères des cellules isolées.

On rencontre encore du mucus sous un troisième aspect : sur les coupes où le tissu conjonctif est par place nécrotique, il contient des traînées imprécises colorées en rose pâle par le muci-carmin, soit au voisinage de cellules mucipares, soit isolément dans des zones de structure à peu près nulle.

Ici, l'interprétation paraît en partie possible : ces cellules, qui ont une origine digestive, sont susceptibles de sécréter du mucus. Groupées autour d'une cavité centrale, elles vont y déverser leur produit de sécrétion; nous le retrouvons au centre du tube. Isolées au contraire, enchâssées dans un tissu conjonctif serré, elles demeurent cependant actives et le mucus les distend au point de les rendre parfaitement sphériques et de réduire leur noyau à une simple lame filiforme. Mais cette sécrétion pourra excéder la capacité cellulaire; la cellule se détruit alors et le mucus se répand à l'état libre dans les mailles du tissu conjonctif; il y a mort de la cellule par distension excessive et dissémination de son contenu.

C'est Neumann (1924) qui le premier a indiqué ce mécanisme, s'élevant contre les données de Pfannenstiel, qui conclut à la dégénérescence muqueuse du stroma et contre celles de Ribbert et Frerichs qui parlent de dégénérescence muqueuse des cellules épithéliales mêmes. Mais bien qu'il paraisse répondre à la réalité, un doute doit subsister. Le carmin colore peut-être, dans les tissus nécrosés, des substances de mêmes réactions colorantes que le mucus et différentes cependant : remarquons que ces traînées amorphes ne se rencontraient dans nos coupes que dans les zones nécrotiques, et qu'elles étaient d'un rose beaucoup plus pâle que le mucus intra-cellulaire. Peut-être s'agit-il là d'une réaction banale des tissus nécrotiques qui mériterait d'être recherchée.

2. **Les éléments histologiques inconstants.** — On peut encore rencontrer des cellules épithéliales dans la lumière des vaisseaux lymphatiques. Elles ont ceci de particulier de ne pas contenir de mucus. Ce sont des cellules indifférenciées, mal limitées, à noyau souvent mitotique. Ce fait est loin du reste d'être constant et nous le croyons d'importance tout à fait secondaire.

3. **Lésions de la trompe et de l'utérus.** — Elles sont constatées dans nos observations, 16 fois pour la trompe, 17 fois pour l'utérus, mais ces chiffres sont certainement beaucoup trop bas : nous ne trouvons que six observations où la trompe coupée soit vérifiée saine; ce sont donc des lésions dont la fréquence n'est pas possible à préciser.

Elles sont de diagnostic facile sur les coupes traitées par le muci-carmin; cette technique est ici indispensable, car les cellules cancéreuses sont souvent dépourvues de toute morphologie définie.

Il faut retenir :

a. Qu'elles siègent loin de la muqueuse, en pleine charpente conjonctive;

b. Qu'elles dissocient cette charpente et lui donnent sur les coupes traitées par l'hématéine-éosine un aspect lâche qui pourrait être pris pour de la nécrose;

c. Que les embolies néoplasiques sont presque constantes, et parfois seuls témoins de l'envahissement cancéreux.

4. **Les rapports histologiques entre tumeur primitive et tumeur secondaire** sont difficiles à établir. Trop peu d'observations comportent un examen histologique de cette tumeur primitive. Nous n'en trouvons que 63 et ils nous apprennent que tous les épithéliomas digestifs peuvent métastaser à l'ovaire. Les nomenclatures sont du reste si variées, étant donné l'ancienneté de certaines observations, qu'il est presque impossible de distinguer entre les formes histologiques mêmes de l'épithélioma primitif.

Sarcome du pancréas (en collaboration avec H. Mondor et A. Sicard). *Presse méd.*, t. 41, 1933, p. 1201.

Affection dont on parle à peine dans les Traités classiques, le sarcome du pancréas n'a jamais, en France, été étudié, à notre connaissance dans un travail d'ensemble. Oberling et Guérin dans leur ouvrage sur le cancer du pancréas ont consacré un court chapitre à « ces tumeurs qui sont d'une rareté telle que le problème de leur distinction est dénué de tout intérêt pratique ».

Nous avons pu, à la faveur d'une observation personnelle, réunir quelques documents sur ces lésions rares.

Le nombre d'observations de sarcome du pancréas est passé de 12 en 1899 (Oper), 21 en 1902 (Kakkels) à 31 en 1924 (Gross et Gulecke), et 50 en 1931 (Oberling et Guérin). Mais en supprimant les formes secondaires il en reste à peine; beaucoup d'observations sont anciennes, leur terminologie s'adapte mal aux descriptions actuelles, ou bien le type de la tumeur, quand elle est conjonctive, n'est pas précisé. Il faut arriver au travail de Marxer (1925) pour trouver une classification rationnelle de ces tumeurs, et cette notion que les lymphosarcomes laissent toujours en doute sur la nature primitive ou secondaire des lésions; seules les tumeurs de type fuso-cellulaire, d'identification plus facile, doivent être considérées comme certainement primitives.

Si, à l'exemple de Marxer, on conserve seulement ces sarcomes de type

fibroblastique, on voit qu'ils sont d'une grande rareté : nous n'en avons trouvé que 18 cas publiés. Le premier en date est dû à Bartley (1880), et tous, sauf celui de Villard et Stefani (1905), appartiennent à la littérature étrangère.

Pour nous en tenir au chapitre anatomo-pathologique de notre travail, rappelons que le siège de la tumeur est variable : dans 12 cas qui en font mention nous trouvons atteints la tête dans 5 cas, la queue dans 5 cas, la totalité de la glande dans 2 cas; la prédilection pour la tête de l'organe n'est donc pas aussi grande que pour les épithéliomas.

L'*aspect macroscopique* de la tumeur est à peu près toujours le même : elle est lisse, régulière et rénitante, souvent même fluctuante et en imposant d'emblée pour un kyste; plus rarement, on la trouve bosselée et dure. Sa surface est parcourue par de nombreux vaisseaux dilatés.

De toute façon elle est généralement énorme; dans le cas de Marxer, elle avait acquis les dimensions d'une tête d'adulte; quand elle est très volumineuse, elle déplace l'estomac, le côlon, la rate, adhère à ces organes, se fixe au mésocôlon transverse. Elle peut même ulcérer la paroi du tube digestif, comme dans le cas de Starck, sans qu'il se soit agi d'envahissement tumoral par contiguïté.

La tumeur est parfois solide comme dans les trois observations de Witzel, Neve, Rubinato. Sa tranche de section est alors bigarrée, semi-nécrotique ou d'un rouge très sombre; sa consistance est variable. Mais le plus souvent il s'agit de tumeurs kystiques (10 observations), soit qu'une coque très mince de tissu néoplasique limite une cavité unique, soit que plusieurs cavités se creusent dans une tumeur pleine.

Le contenu de ces cavités est un liquide hématique, de couleur brunâtre, qui peut être abondant.

Leur paroi, à sa face interne, est d'aspect très variable : elle peut être tout à fait lisse (Boyd, Scola, Marxer, Mondor) et ressembler ainsi parfaitement à celle des kystes bénins; dans les autres cas, elle est recouverte de bosselures, de masses végétantes et saignantes envahissant la cavité du kyste.

Le mécanisme de formation de ces cavités kystiques quelquefois très volumineuses a été diversement interprété : Martens, Schueler, Gross admettent qu'il s'agit de la nécrose centrale d'une tumeur pleine et que cette nécrose est accrue par l'action des ferments pancréatiques. Frohwein, Scola, Marxer, Ehrlich pensent au contraire qu'il s'agit de kystes primitivement bénins dont la paroi dégénère secondairement et apportent comme preuve la présence de zones purement fibreuses au voisinage des points dégénérés. Dans notre observation personnelle, la paroi kystique présentait ce même contraste, des zones lisses, non dégénérées, séparant les points d'implantation des bourgeons sarcomateux. Oberling signale, du reste, le même fait à propos des épithéliomas kystiques du pancréas,

qui présenteraient un aspect très voisin de certains kystes bénins ou cysto-adénomes.

Dans l'observation de Briggs, c'est un kyste hydatique de la queue du pancréas qui a subi la dégénérescence sarcomateuse.

Il nous paraît légitime de distinguer avec Marxer les sarcomes fuso-cellulaires primitifs du pancréas qui sont des tumeurs solides et les dégénérescences sarcomateuses des kystes pancréatiques primitivement bénins.

Les *métastases* semblent en général peu importantes : absentes dans quatre cas, non signalées dans six cas où l'autopsie fut faite, elles se localisaient au poumon dans un cas, au péritoine dans trois cas. Dans l'observation d'Ehrlich, existaient des nodules abdominaux multiples. L'opéré de Martens fit une récidive dans la cicatrice opératoire un an après l'intervention. De toute façon, dans aucune des observations publiées, ces métastases ne prenaient le pas sur la tumeur primitive.

L'*aspect microscopique* de la tumeur varie peu : la prolifération conjonctive fuso-cellulaire y a ses caractères habituels.

Elle prend son origine, soit dans la charpente conjonctive de la glande, soit dans sa capsule périphérique, soit, nous l'avons vu, dans la paroi fibreuse d'un kyste préexistant et Scola pense que dans le cas qu'il a observé, c'est la couche musculaire lisse de cette paroi kystique qui lui a donné naissance.

Il faut signaler que le tissu glandulaire voisin, chaque fois qu'il fut examiné, était normal (Frohwein, Stark, Scola, Ehrlich, Martens); ces auteurs ne signalent ni sclérose pancréatique concomitante, ni altérations des îlots de Langerhans; l'on connaît les discussions auxquelles ce fait a donné lieu en ce qui concerne l'absence de glycosurie habituelle chez ces malades.

Lorsque la tumeur est kystique et qu'il semble bien que ce soit un kyste primitif qui ait secondairement dégénéré, il est de règle que la paroi kystique ait perdu son revêtement épithélial.

Observation personnelle (*résumée*). — Homme de 51 ans qui se présente avec un énorme ventre et un facies de cancéreux très anémié. Mais l'examen du ventre fait espérer une tumeur bénigne.

La déformation est celle que provoquerait un énorme kyste hydatique du foie à développement antéro-inférieur ou mieux un énorme kyste du pancréas. La saillie est surtout épigastrique, péri-ombilicale, mais étendue à tout le ventre. Les fosses iliaques seules sont libres; la convexité en bas est facile à isoler du bassin. Il n'y a ni circulation collatérale, ni œdème de la paroi. La découverte du flot est facile. La matité ne peut être séparée de celle du foie; en bas il y a une bande de sonorité sus-pubienne. La consistance est uniformément régulière; c'est un très gros kyste né certainement dans l'étage supérieur du ventre.

Il n'y a, dans le passé du malade, que des troubles digestifs datant de deux ans mais fort accusés depuis six mois : anorexie, dégoût des viandes, de la graisse, vomissements capricieux, douleurs par crises très sévères, après les repas, dans la nuit, et à l'occasion de la marche. A ces troubles se sont ajoutés des troubles de compression : dyspnée, essouflement, marche

difficile, œdème des jambes, et des troubles généraux : amaigrissement de 21 kg en six mois, vertiges, asthénie, pâleur de cire. Jamais d'ictère, jamais de selles décolorées ou de selles huileuses. Le malade sait que depuis 18 mois environ on lui connaît une légère glycosurie (2g).

La radiographie montre qu'il existe par refoulement médiograstrique un étirement considérable de l'antre pylorique.

Le diagnostic de kyste du pancréas paraît assuré.

M. Mondor opère le malade le 7 novembre 1931. Voici quelles furent ses constatations :

Dès l'ouverture du ventre, je trouve un kyste géant, dont la paroi externe est parfaitement lisse, nacrée, partout intacte. La main en fait le tour comme du kyste de l'ovaire le moins suspect. Pour mieux voir la connexion originelle de ce kyste, on en vide le contenu : 8 à 10 litres d'un liquide d'abord jaunâtre, puis légèrement hématique. Lorsqu'il est complètement vidé et soulevé, une ascite sanguinolente s'écoule, de 500g environ.

Le kyste est développé sur la face antérieure du pancréas à hauteur de la tête et du col : il y adhère par une base large, sessile, d'apparence inclivable. De même, il a contracté une adhérence serrée avec la petite courbure de l'estomac. C'est bien un kyste du pancréas.

Il paraît plus sage, chez cet homme, si pâle, si amaigri, si visiblement cachectisé, de faire la marsupialisation.

J'agrandis l'ouverture du kyste et je prélève un fragment de sa paroi. L'examen de la cavité n'apprend rien. Je cherche, s'il existe, comme c'est fréquent dans les pseudo-kystes, des copeaux mortifiés de pancréas et je n'en vois pas. En deux ou trois points, la paroi interne au lieu d'être lisse, rosée, comme presque partout, est irrégulière, mamelonnée. Un deuxième prélèvement est fait par un morceau de la paroi pris au niveau de l'un de ces segments tuméfiés et indurés. La marsupialisation est facilement réalisée.

Je crois pouvoir me réjouir d'avoir vérifié le diagnostic proposé à la famille et d'un traitement qui a plus de 50 chances sur 100 de réussir.

Les premiers jours semblent au malade une très heureuse résurrection : il est décomprimé, il croit sentir revenir l'appétit : son moral est réparé. Mais le résultat de l'examen histologique est navrant : c'est *d'un sarcome fuso-cellulaire* qu'il s'agit. Les suites pendant deux, trois mois furent bonnes, mais le quatrième mois la cachexie reparut. Le malade succomba en avril 1932.

Schwannome de l'estomac (en collaboration avec H. Mondor). *Bul. et Mém. Soc. nat. de Chir.*, t. 60, 1934, p. 1253.

Mlle de J..., âgée de 21 ans, est adressée à M. Mondor pour une grosse tumeur abdominale. Voici son observation :

La tumeur s'est développée sans aucun avertissement douloureux, sans un seul trouble fonctionnel. La jeune fille ne se plaignait guère, à de rares intervalles, que d'avoir un poids sur l'estomac; assez longtemps, cette latence aidant, la maladie ne fut pas prise au sérieux. Ce sont des examens assez récents qui ont convaincu enfin l'entourage de la malade de la réalité du mal.

Il y a actuellement, en plein ventre, un peu à gauche de la ligne médiane, débordant beaucoup plus au-dessous qu'au-dessus d'une ligne horizontale passant par l'ombilic, une tumeur assez parfaitement arrondie, résistante, indolore et d'une très grande mobilité. On la refoule avec une égale facilité en haut, en bas, à gauche. C'est seulement lorsque la tumeur est refoulée vers la fosse iliaque droite que la malade souhaite l'arrêt de ces manœuvres cliniques. Il n'y a, autour de la tumeur qui est mate, aucune sonorité

anormale, aucun tympanisme l'entourant exactement. Si la malade est examinée en position de Trendelenburg, la tumeur est vite en haut de l'abdomen sous les fausses côtes : autant que le toucher rectal (malade vierge) permet de s'en assurer, l'utérus n'est en rien sollicité par la mobilisation évidente de la tumeur.

Rien ne permet de penser à un kyste de la queue du pancréas; le rein est hors de cause. Nous pensons à une tumeur pileuse intragastrique parce que nous obtenons de la malade la facile confidence de l'habitude qu'elle a d'avaler des cheveux.

Nous opérons la malade, sans diagnostic assuré, par incision médiane sous-ombilicale et nous voyons aussitôt une sorte de grenade appendue à la grande courbure de l'estomac. Son pédicule est étroit, mais il ne nous permet pas facilement de voir si nous pouvons énucléer la tumeur. Et puis, nous pensons aux cas où, en regard d'une tumeur bénigne de l'estomac, on a trouvé sur la muqueuse des ulcérations. Nous faisons donc une résection gastrique en collerette à 2cm du pourtour du pédicule. Cette brèche gastrique est fermée par deux étages de surjets. Les suites furent tout de suite très simples.

Seize mois après, la malade a une santé parfaite.

Examen histologique. — Il s'agit d'une néoformation dense, homogène, au faible grossissement, creusée seulement de cavités vasculaires nombreuses et entourée par une fine capsule lamellaire qui se perd progressivement dans la masse centrale. Au point où la tumeur s'implante sur l'estomac, on voit nettement qu'elle fait corps avec la partie tout externe de la couche musculaire de l'organe et que le péritoine se réfléchit de part et d'autre de son pédicule qui est large; les fibres musculaires sont séparées en ce point par de fines travées scléreuses et par quelques capillaires distendus.

A un grossissement plus fort, on voit que la tumeur est fasciculée, formée d'amas nucléaires disposés parallèlement les uns aux autres, en trousseaux ovoïdes beaucoup plus longs que larges, séparés par des mailles collagènes lâches, infiltrées de sérosité.

Dans d'autres points moins nombreux, les noyaux sont isolés ou accolés par leurs extrémités en chaînes de deux à quatre éléments sans qu'apparaissent en aucun point des nodules palissadiques bien définis.

Quelle que soit leur disposition, ces noyaux sont fusiformes, à peu près de même taille, de teinte très sombre, identiques à eux-mêmes sur les divers fragments examinés.

Autour d'eux, le cytoplasme est clair, finement fibrillaire, sans que l'on puisse distinguer de limites nettes à chacune des cellules. Cet aspect syncitial que l'on retrouve dans toute l'étendue des fragments est particulièrement net dans les zones périphériques.

Dans sa partie centrale, la tumeur est infiltrée de plusieurs nappes hémorragiques diffuses au voisinage de cavités volumineuses dont les bords sont nettement nécrotiques. Ces cavités ne sont pas dues à la nécrose secondaire de la tumeur après son ablation; la section immédiate les montra emplies de sérosité sanglante, partiellement gélatineuse.

De plus, les trousseaux cellulaires ont, dans cette zone centrale, un aspect modifié par l'importance de la trame collagène qui les dissocie et même subsiste seule en quelques points. Les capillaires ont des parois très épaisses, hyalinisées, surtout dans les zones les plus riches en collagène.

Tous les caractères histologiques des gliomes périphériques se retrouvent donc ici à l'exception des nodules palissadiques de Verocay, mais on sait que ce fait n'infirme pas le diagnostic puisque « leur production est peut-être liée à la nature sensorielle des fibres nerveuses dont dérive la tumeur et que peut-être leur absence indiquerait la nature motrice des fibres originelles » (Masson).

Métastases diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne (en collaboration avec E. Bernard, Boyer et Porge). *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, t. 51, 8 avril 1935, p. 618.

L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse (en collaboration avec E. Bernard, Boyer et Porge). *Presse Méd.*, t. 43, 1935, p. 1186.

Nous avons observé, chez une malade âgée de 74 ans, porteuse d'un squirrhe mammaire ancien, non opéré, et de métastases squelettiques multiples, des lésions osseuses d'un type bien particulier : les foyers métastatiques alternaient avec des zones étendues d'ostéite fibreuse rappelant point par point celles de l'ostéose parathyroïdienne.

Or cette malade, dont l'hypercalcémie atteignit jusqu'à 192^{mg} par litre, présentait au niveau d'une des parathyroïdes un nodule d'hyperplasie bien caractérisé.

Cette association, dont la fréquence serait à vérifier systématiquement dans les autopsies d'ostéose cancéreuse diffuse, semble due à la réaction secondaire des parathyroïdes : les métastases osseuses provoqueraient un trouble du métabolisme calcique qui serait à l'origine de l'hyperplasie parathyroïdienne.

Un cas de tumeur myxoïde siégeant dans l'oreillette droite (en collaboration avec A. Clerc, J. Delamare et Rogé). *Arch. Mal. du Cœur*, t. 30, 1937, p. 365.

A peine ébauché autrefois, depuis les premières recherches de Choisy (1833), le chapitre des tumeurs pédiculées, oblitérant plus ou moins complètement la cavité d'une des oreillettes, s'est, par la suite et surtout dans ces dernières années, enrichi de documents chaque jour plus complets, au point que plus de 100 observations ont été déjà publiées. Pourtant, sur les cas pris dans leur ensemble et même sur les mieux étudiés, planent encore des incertitudes multiples, car, même après la mort, malgré le repérage facile de la masse « tumorale », son identification histologique n'a cessé de soulever les discussions, tant il est délicat d'établir d'une façon péremptoire où finit l'organisation d'un thrombus cruorique et où commence la néoplasie véritable, myxomateuse en l'espèce. Il ne faudra donc point s'étonner que l'observation suivante, malgré certaines particularités remarquables, mette, elle aussi, en relief, les obstacles auxquels nous venons de faire allusion.

I. **Observation clinique.** — Mme Cast..., âgée de 34 ans, est adressée au Professeur Clerc, par le professeur C. Jeannin, pour décision au sujet

d'un avortement à provoquer. Cette malade a, autrefois, accouché d'un premier enfant mort en bas âge; actuellement elle est enceinte de deux mois; mais, depuis quelques semaines, sont apparus des troubles circulatoires importants, ayant motivé la consultation actuelle. Il s'agit en effet d'une malade atteinte de dyspnée permanente et de cyanose intense, avec refroidissement des extrémités, et tension artérielle à 10/8. Pourtant, s'il existe, aux membres inférieurs, un œdème assez discret, les poumons ne sont pas sensiblement encombrés, et le foie est modérément augmenté de volume : ce qui domine c'est l'asphyxie imminente, et, nous le répétons, une cyanose telle qu'elle évoque celle que pourrait causer une malformation congénitale du cœur; de toutes manières, le dernier symptôme paraît de date relativement ancienne, comme le prouve l'existence d'un hippocratisme digital bilatéral, avec ongles recourbés en verre de montre. Toutefois, l'examen du cœur ne montre aucun signe caractéristique d'une lésion quelconque; il n'existe pas de bruit pathologique surajouté, et l'on note seulement un assourdissement des bruits normaux, le rythme restant régulier, comme le confirme l'électrocardiographie.

Étant donné la situation, l'avortement thérapeutique est jugé inévitable, et pratiqué le 5 décembre. Les suites opératoires sont normales, mais aucune amélioration n'est constatée; au contraire, le pouls tend à s'accélérer et, le 14 décembre, surviennent plusieurs crises convulsives (une dizaine dans l'après-midi et la nuit); le 15, on découvre une paralysie flasque du membre supérieur gauche, qui s'étend à tout le côté 48 heures après; aussi, le 17 décembre, Mme X... est transportée dans notre service.

L'état est alors des plus graves, car la malade est inerte, insensible; la langue est rôtie, les lèvres fuligineuses, la respiration rapide et superficielle (40 par minute), et la température, de 38° le 14 décembre, est montée actuellement à 39°,9; pourtant le ventre est souple, il n'y a pas d'écoulement vaginal anormal, et l'utérus paraît en place; les dimensions du foie ne sont pas sensiblement accrues et l'œdème reste modéré. L'auscultation révèle seulement, au niveau des poumons, des râles discrets bilatéraux; à noter la persistance d'une hémiplégie gauche, flasque, avec incontinence des sphincters et signe de Babinski positif. Quant à l'examen de l'appareil circulatoire, il donne les renseignements suivants : pouls radial, petit et mal frappé, mais régulier, battant de 110 à 120 par minute, avec une tension artérielle de 10/8. Cœur ne paraissant pas dilaté; aucun souffle perceptible, mais bruits sourds, avec ébauche d'un bruit de galop. La mort survînt dans le coma après une quinzaine de jours.

II. Étude anatomo-pathologique. — 1° *Examen macroscopique.* — D'une manière générale, les organes sont cyanosés mais ne présentent pas de lésions remarquables; les *poumons* sont congestionnés et œdématiés, le *foie* pèse 1125^g^, et offre l'aspect caractéristique du foie cardiaque; les *reins* sont eux aussi congestifs, mais sans modification profonde. L'*utérus* n'est pas visiblement infecté, et il n'existe aucune thrombose veineuse apparente. A noter également l'*absence de tout infarctus*, spécialement au niveau du parenchyme pulmonaire.

La lésion la plus remarquable s'observe au niveau du *cœur*. Extérieurement, l'organe n'est pas sensiblement augmenté de volume, sauf en ce qui concerne l'*oreillette droite*, qui est nettement dilatée. A l'ouverture de celle-ci, apparaît une *masse* ovoïde de la taille d'une forte noix (environ 4^cm^ de haut sur 3 de large) implantée sur la paroi postéro-interne, à laquelle elle se rattache par un pédicule, large et mince. Cette tumeur mobile dans la cavité auriculaire, plonge vers l'orifice tricus-

pidien qu'elle oblitère en partie. Sa surface est assez mamelonnée, bien que son revêtement soit lisse et assez luisant; sa consistance est mollasse, mais homogène. Elle est remarquable aussi par sa teinte bigarrée, blanchâtre, brunâtre ou franchement hématique suivant les points; d'ailleurs, sur une tranche de section médiane, la même marbrure se retrouve, due à l'alternance des mêmes zones. Cependant les foyers rouge sombre, nettement hémorragiques, se montrent surtout nombreux dans la partie supérieure, c'est-à-dire avoisinant le pédicule. Mais il n'existe pas de thrombose récente, secondairement développée autour de la masse principale, sauf au niveau de l'auricule droit qui est rempli par un caillot, franchement cruorique, mais qui paraît agonique et n'adhère pas. Les gros vaisseaux artériels ou veineux ne présentent rien d'anormal. D'ailleurs, ni l'endocarde auriculaire, ni la paroi ventriculaire, ne portent de trace d'inflammation récente, et cela aussi bien à droite qu'à gauche; à part une légère dilatation droite, les cavités ventriculaires sont à peu près normales; enfin la valvule mitrale et la valvule tricuspidienne sont intactes, encore que l'orifice correspondant à cette dernière soit, nous le répétons, comme dilaté, et en partie obstrué par le pôle inférieur de la tumeur.

2° *Examen microscopique de la masse intra-auriculaire. — a.* Le *pédicule*, très court, se montre formé par un peu de tissu conjonctif fibrillaire banal dépourvu de lésions inflammatoires.

b. La *surface* est tapissée, très régulièrement, par une série de noyaux allongés, correspondant à un revêtement endothélial continu; mais, sous cette couche, on ne rencontre pas trace de fibres élastiques; ce qui permet de conclure qu'il s'agit d'une formation nouvelle, et non pas de l'endocarde proprement dit.

En revanche, sous le dit revêtement, existent des formations bien distinctes qui sont les suivantes :

a. C'est d'abord, au moins dans certaines régions, une sorte de *coque hyaline*, dans laquelle se creusent de nombreux lacs sanguins, à parois minces, remplis d'hématies non altérées : les colorations du collagène sont négatives; cette substance hyaline n'apparaît qu'en surface, et la partie centrale de la masse en est totalement dépourvue.

b. De *nombreuses plages hémorragiques* dissocient la substance fondamentale sous-jacente; il s'agit d'amas de globules rouges, entre lesquels se dessine un fin reticulum fibrineux, de multiples granulations d'hémosidérine étant disséminées dans le voisinage; on ne voit pas de vaisseaux dans ces zones; il s'agit donc de foyers interstitiels en nappes diffuses, contenant un sang qui n'est ni hémolysé, ni en voie de coagulation.

c. Il est très frappant de voir à quel point la masse même de la « tumeur » est riche en substance intercellulaire, et se montre, suivant

les points, comme imbibée de liquide d'œdème, ou d'une substance amorphe ayant une affinité marquée pour le muci-carmin. Cette dernière constitue la majeure partie de la préparation, et forme comme un réseau, dans les mailles duquel sont incluses des cellules offrant différents types, mais assez clairsemées : les plus nombreuses sont constituées par des éléments rameux, à prolongements étoilés, à noyaux non bourgeonnants. Il existe en outre, en nombre relativement réduit, des cellules rondes; mais on n'observe ni macrophages, ni éléments donnant l'aspect d'une prolifération néoplasique.

d. Enfin, sur toutes les coupes se montrent de très nombreux *vaisseaux d'un type très particulier;* les uns, très petits, à lumière étroite, munis seulement d'un endothélium gonflé, offrent les aspects habituels des capillaires visibles dans les bourgeons charnus. Il en est d'autres, de diamètre beaucoup plus important, et dont la paroi présente trois zones distinctes. C'est d'abord, en dedans, un endothélium épais et en même temps rétracté dans la cavité centrale, endothélium dont les noyaux volumineux se colorent bien par l'hématéine; à sa base, existe une zone claire, sorte d'anneau régulier, qui apparaît vide sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine safran, et ne prend que le seul muci-carmin, en se teintant en rose très pâle. En dehors de cette zone claire, complètement dépourvue de noyau, se voit une tunique élastique mince et unique, et, plus en dehors, une mince paroi fibrillaire; ce sont ces vaisseaux qui confèrent aux lésions leur caractère le plus distinct : ils sont nombreux, éparpillés dans la substance intercellulaire ci-dessus décrite et renferment des globules rouges non altérés.

A signaler que, d'une manière générale, les diverses altérations, ci-dessus décrites, ne présentent pas de topographie spéciale; elles sont, au contraire, diffuses : les plages hémorragiques alternent pour former une sorte de mosaïque irrégulière, donnant un aspect semblable sur tous les fragments examinés; de même, la substance intercellulaire n'est pas plus abondante dans telle région que dans telle autre, et les vaisseaux entourés par une bague de substance carminophile sont également répartis.

***

La *nature* de pareilles formations a donné lieu à de nombreuses discussions. Nous nous bornerons à en résumer ici les notions essentielles.

a. Il convient d'abord d'éliminer les formations nettement *cruoriques* qui, la plupart du temps, sont un cas particulier des thromboses auriculaires, principalement, mais non toujours développées du côté gauche, au cours du rétrécissement mitral ou bien du côté opposé, au cours des affections du cœur droit, et spécialement des endocardites subaiguës. Il s'agit alors de corps évidemment fibrino-cruoriques, arrondis, plus

ou moins jaunâtres et marbrés de rouge, ayant, en général, une large base d'implantation, et dont la nature s'affirme d'emblée; de pareilles formations peuvent même être libres, et sont connues depuis longtemps, sous le nom de « Kugelthromben », « Ball-Thrombi », « Corps en grelot », caillots brassés dans l'oreillette, d'où leur forme spéciale; d'ailleurs leur surface externe n'est pas lisse, mais souvent striée de rides ou d'arborisations.

b. D'autre part, il existe des *tumeurs malignes* pédiculées, généralement secondaires et greffées sur la paroi de l'oreillette droite, ou pénétrant dans celle-ci comme prolongement direct d'un thrombus néoplasique, ayant envahi une veine cave.

c. Reste maintenant la série des *productions* qui rentrent précisément dans le cadre de cet article et qui, d'emblée, ont entre elles, au point de vue histologique, une évidente parenté. Parfois à la base d'implantation, existe une collerette endocardique, laquelle ne se prolonge pas sur la masse proprement dite; mais souvent cette dernière est tapissée extérieurement par une couche continue de cellules endothéliales mais sans revêtement fibro-élastique sous-jacent.

α. Ce qui frappe, c'est l'existence d'une substance fondamentale à réaction mucoïde (coloration rose par le muci-carmin, violette par la thionine), dans laquelle sont disséminées des fibres conjonctives, des fibres élastiques et aussi des néo-vaisseaux, formant par places de véritables lacs sanguins ou même d'anciens dépôts hématiques, avec amas de pigments ferrugineux. Quant aux cellules, les unes sont plus ou moins ramifiées, parfois presque en « araignée »; les autres, plus ou moins rondes, à type migrateur, parsemées d'éléments plus volumineux, à type macrophagique. En général, les éléments cellulaires, les fibres, les néo-vaisseaux sont beaucoup plus abondants à mesure que l'on se rapproche de la zone d'implantation, laquelle peut même renfermer de petits amas calcaires.

β. Toutefois ces caractères communs offrent certaines variations, si bien qu'à la limite, deux catégories peuvent être distinguées. Dans le premier cas, en effet, l'abondance des cellules, l'activité de leur noyau évoquent d'emblée l'idée d'une *néoplasie* à tendance bénigne, myxomateuse en la circonstance. Dans le second cas au contraire, la plus grande rareté desdits éléments cellulaires, la plus grande abondance des fibrilles donneraient à croire qu'il ne s'agit plus d'un blastome, mais plutôt d'une organisation secondaire, dont la nature fibrineuse, malgré une dégénérescence certaine, se rattacherait à l'existence d'un véritable *thrombus.* Entre ces deux extrêmes, tous les intermédiaires peuvent s'observer; de là une énigme qui, chez les anatomo-pathologistes, a soulevé, nous le répétons, des opinions contradictoires, et des discussions assez arides, qui d'ailleurs, durent encore.

γ. Tout d'abord, on ne peut nier, croyons-nous, que certaines de ces

formations soient néoplasiques, et certains diagnostics de fibro-myxomes, de myxo-élastomes, voire de myxo-sarcomes sont incontestables.

ε. Mais là où les discussions commencent, c'est lorsqu'il s'agit de cas où le polymorphisme, la bigarrure du tissu plaident en faveur d'une origine inflammatoire, aussi comprend-on que, depuis longtemps, la nature néoplasique ait été mise en doute, d'où les épithètes de *pseudo-tumeurs endocardiques* (Husten), de *pseudo-myxomes* (Montpellier et Raynaud), de *thrombus myxoïdes* (Bacaloglu, Iliescu et Baileanu).

δ. D'où naît le caillot initial ? Comment s'accroît-il ? Se forme-t-il autour d'une plaque d'endocardite pariétale, liée elle-même à une infection ? Il est difficile souvent de le prouver. Toujours est-il, que, comme le fait remarquer Windholz, il y a lieu de supposer que, dans les modifications histologiques ultérieures, interviennent et le brassage du sang circulant dans l'oreillette, et le modelage de la masse elle-même, et son imbibition par le plasma voisin, ce qui explique pourquoi la partie libre serait la plus œdématiée et la moins riche en cellules. Pour Bacaloglu et ses collaborateurs, il s'agirait d'un tissu de granulation développé autour de vaisseaux néoformés; les mêmes auteurs tendraient même à admettre que « l'effraction sanguine, secondaire aux lésions vasculaires, conduit à la formation d'un thrombus intrapariétal qui augmente son volume par apposition de nouvelles couches de fibrine, à laquelle s'ajoute l'imbibition plasmatique du tissu environnant ». De leur côté, Montpellier et Raynaud concluent à l'existence d'un « thrombus en voie d'organisation, apparu dans la lame endocarditique à la suite d'une rupture vasculaire ».

Certains auteurs enfin, Windholtz en particulier, étudiant les thrombus jeunes, quels qu'ils soient, noteraient, dans leur centre, une tendance précoce à la dégénérescence myxomateuse, tendance qui serait spéciale aux concrétions sanguines, développées dans les cavités cardiaques, surtout auriculaires, en raison des conditions d'imbibition et de modelage invoquées plus haut. Une opinion mixte est soutenue par Eric Martin (de Genève). Par contre, tout récemment, Ciechanowski, dans un Mémoire très documenté, se rallie à l'opinion déjà ancienne de Ribbert, et, réfutant les arguments que nous avons exposés ci-dessus, se déclare nettement partisan de la théorie tumorale exclusive, et de la nature vraiment myxomateuse de la production endocardique.

A la lueur des notions que nous venons d'exposer, il convient maintenant de rechercher quels enseignements particuliers comporte notre propre observation.

Son intérêt principal réside dans les constatations d'ordre *anatomo-pathologique*. En dehors de l'absence d'embolie ou de thrombose vasculaire, de l'intégrité des orifices auriculo-ventriculaires, de leurs valves et de l'endocarde pariétal, un fait remarquable doit être mis en évidence,

à savoir l'insertion de la tumeur pédiculée sur les parois de l'*oreillette droite*, fait d'autant plus exceptionnel que, dans la littérature médicale, du moins à notre connaissance, il n'existe guère que neuf observations signalant une localisation à droite. Nous ne connaissons, pas d'ailleurs, d'explication satisfaisante à un pareil contraste, et les raisons pathogéniques valables n'apparaissent pas clairement. Sur notre pièce anatomique, il n'y avait de traces ni d'inflammation pariétale, ni de thrombose propagée de la veine cave, et le caillot, trouvé dans l'auricule, était de formation récente.

Pour ce qui est de la *structure* même de la masse, elle montre, dans ses grandes lignes, la disposition générale, que nous avons signalée plus haut : c'est-à-dire la présence d'une substance mucoïde fondamentale, et de cellules, ramifiées ou rondes, discrètement réparties, avec, par places, un réticulum fibrineux, plus ou moins altéré; pourtant, les éléments fibrillaires proprement dits, conjonctifs ou élastiques, sont quasi absents, tandis que, sans parler de la coque hyaline périphérique, ladite substance mucinoïde est particulièrement abondante, formant comme un réseau amorphe, séparant les éléments cellulaires. A remarquer aussi, outre les foyers hémorragiques accoutumés, l'abondance des vaisseaux sanguins, l'épaisseur de l'endothélium qui les tapisse, l'anneau de substance carminophile qui les entoure; par places, l'aspect évoquerait la revascularisation d'un bourgeon charnu : tous ces caractères, il faut bien le reconnaître, plaident beaucoup moins en faveur d'une néoplasie que d'une réaction inflammatoire, et de la transformation mucinoïde subie par un thrombus organisé; d'ailleurs, la présence d'un revêtement extérieur endothélial continu n'est pas un argument contre une pareille hypothèse, car une telle formation peut se produire, en quelques jours, autour d'un thrombus pariétal. Resterait à savoir d'où vient le caillot initial, comment son accroissement, probablement assez lent, s'est effectué. Ce sont là des questions auxquelles nous ne pouvons répondre.



Les tumeurs pédiculées de l'oreillette, comme nous le disions en débutant, méritent d'autant plus l'attention que, malgré tout, elles ne sont pas d'une rareté invraisemblable, et qu'elles posent une double énigme. D'abord, au point de vue clinique, elles correspondent à bien des insuffisances cardiaques tenaces, et dont la cause demeure méconnue pendant la vie, ou inexactement supposée. Au point de vue histologique, d'autre part, leur polymorphisme appelle presque forcément des discussions, qui durent encore. Car, entre les néoplasies véritables, myxomateuses ou myxosarcomateuses et le caillot cruorique organisé, tous les intermédiaires sont possibles, si bien qu'à la limite on ne saurait pas toujours distinguer une tumeur secondairement vascularisée, d'un thrombus

primitif, capable de subir, tantôt la transformation, tantôt la dégénérescence ou la métaplasie myxoïde. En bien des cas, par conséquent, et selon l'expression d'Eric Martin : « Quand on dit blastome on dit trop; thrombus, on ne dit pas assez. » Ainsi se justifie le terme de *blastoïde* proposé par Askanazy, pour désigner cet accroissement tissulaire anormal, mais point encore tumoral.

Kyste dermoïde pré-sternal (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 7 juillet), t. 4, 1927, p. 791.

Kyste du vagin (en collaboration avec H. Mondor). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 2 février), t. 5, 1928, p. 217.

Une observation de tumeur des glandes sudoripares (en collaboration avec J. L. Lapeyre). *Bul. Ass. franç. pour l'Étude du Cancer,* t. 18, 1929, p. 398.

Épithélioma primitif du rein cliniquement latent, avec métastases osseuses multiples (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Stehelin). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 6 juin), t. 6, 1929, p. 690.

A propos des métastases osseuses révélatrices d'un épithélioma du rein (en collaboration avec F. Busser). *Bul. Ass. franç. pour l'Étude du Cancer,* t. 19, 1930, p. 683.

Acquisitions nouvelles dans le domaine du cancer (en collaboration avec R. Leroux). *Rev. méd. franç.,* t. 15, 1934, p. 775.

Réticulo-sarcome ganglionnaire à localisation médiastinale (en collaboration avec Maurice Lamy et Etcheverry). *Le Sang,* t. 8, 1934, p. 853.

Séminome dans le cordon (en collaboration avec H. Mondor, A. Sicard et Hepp). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 6 juillet), t. 10, 1933, p. 944.

Tumeur mixte de la glande sous-maxillaire (en collaboration avec H. Mondor et P. Huet). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 6 juin), t. 12, 1935, p. 739.

Carcino-sarcome du sein (en collaboration avec H. Mondor et Gottesmann). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 4 juin), t. 13, 1936, p. 783.

Rhabdomyosarcome du triceps brachial (en collaboration avec H. Mondor et Courvoisier). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 3 juin), t. 14, 1937, p. 547.

Myxome de la cuisse (en collaboration avec H. Mondor et Courvoisier). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 3 juin), t. 14, 1937, p. 548.

A propos d'un cas de myélome osseux (en collaboration avec H. Mondor et Debeyre). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique,* 1er décembre), t. 15, 1938, p. 1046.

IV. — EXPÉRIMENTATION

Reproduction expérimentale des néphrites aiguës et chroniques par l'injection de sels de bismuth (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *Rev. belge des Sc. méd.*, t. 3, 1931, p. 319.

Néphrites avec azotémie progressive obtenues chez le lapin par l'intoxication bismuthique aiguë (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, 1931, p. 395.

Néphrites avec azotémie oscillante et albuminurie chez le lapin au cours de l'intoxication prolongée par le bismuth (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, 1931, p. 451.

Les lésions anatomiques du rein au cours de l'intoxication bismuthique expérimentale. Lésions tubulaires et sclérose rénale (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, 1931, p. 609.

Les injections de sels bismuthiques nous ont permis de réaliser chez le lapin des néphrites aiguës, subaiguës et chroniques, d'obtenir l'azotémie et l'albuminurie, de constater que des lésions tubulaires isolées pouvaient être à l'origine de l'azotémie et de l'albuminurie.

Nos expériences ont été faites sur des lapins jeunes. Elles portent sur 19 cas observés pendant une durée variant de 9 à 167 jours. Le toxique dont nous nous sommes servis est une suspension huileuse d'hydroxyde de bismuth; les doses employées par nous pour produire des néphrites ont été, toutes proportions gardées, de 8 à 17 fois plus élevées que celles utilisées chez l'homme. Nous avons fait les injections par voie intramusculaire.

En variant les doses nous avons pu obtenir une intoxication aiguë, une intoxication subaiguë et une intoxication lente.

Azotémie et albuminurie. — Dans huit cas nous avons réalisé une *intoxication aiguë* en injectant quotidiennement $0^{cm^3},50$ de la suspension huileuse de bismuth par kilogramme de lapin. Les lapins sont morts spontanément ou ont été sacrifiés entre le 9e et le 17e jour.

Chez tous les animaux en expérience, l'azotémie a débuté entre le 4e et le 5e jour. Chez deux lapins elle a atteint 3^g.

Nous avons obtenu l'*intoxication subaiguë* en faisant des injections quotidiennes de 0^{cm^3},20 de la suspension huileuse de bismuth par kilogramme de lapin. La survie a été de 37 à 75 jours.

L'*intoxication chronique* a été réalisée par des doses faibles et répétées d'une façon irrégulière ou par de fortes doses hebdomadaires ou bien encore par le procédé de l'intoxication discontinue.

Ce dernier procédé nous a semblé particulièrement intéressant pour obtenir une néphrite avec sclérose. Le lapin reçoit pendant 12 jours des injections quotidiennes d'huile bismuthée à raison de 0^{cm^3},25 par kilogramme, cette dose étant, dans la règle, suffisante pour faire apparaître de l'azotémie, de l'albuminurie et une perte de poids. Après cette première série, les injections sont suspendues pendant plusieurs jours, puis on pratique une autre série d'injections. Nouvelle période de repos. Ces cycles sont renouvelés jusqu'à ce que l'animal succombe.

Dans ces intoxications prolongées obtenues par un de ces trois procédés, les lapins ont survécu, quand ils n'ont pas été sacrifiés, de 127 à 167 jours.

Ici comme dans les intoxications aiguës, la cylindrurie n'a pas été constatée. Ce fait s'explique probablement par les difficultés des recherches dans l'urine du lapin qui contient toujours de nombreuses particules en suspension.

Étude histologique. — Dans les 18 cas où nous avons fait l'examen histologique de nos lapins intoxiqués par le bismuth, les glomérules étaient intacts dans 7 cas, congestifs dans 3 cas. La présence d'un exsudat séreux intracapsulaire fut noté dans 4 cas et, dans un de ces cas où l'intoxication dura 75 jours, quelques glomérules étaient symphysés; enfin nous avons observé dans 4 cas des aspects de prolifération du revêtement endocapsulaire; mais pour chaque cas les lésions tubulaires dépassaient largement par leur intensité et par leur étendue les lésions toujours localisées et réduites des glomérules.

Tous les auteurs signalent l'importance des lésions de l'*épithélium des tubes*. Elles sont prédominantes dans les tubes contournés, alors que l'extrémité distale de l'arbre urinaire est souvent intacte.

L'intensité variable de ces lésions n'est pas exactement superposable à l'évolution clinique, peut-être à cause de la diversité des méthodes d'intoxication choisies par les auteurs.

Ces lésions, d'interprétation parfois difficile à cause de la précocité des altérations cadavériques, variables pour un même rein d'un point à un autre, vont de la tuméfaction simple de l'épithélium des tubes à la nécrose totale, le revêtement de certains tubes pouvant complètement disparaître.

Nous n'avons personnellement aucun caractère essentiel à ajouter aux descriptions classiques des lésions tubulaires.

Les altérations granuleuses et la nécrose des épithéliums étaient dans chacun de nos cas le trait dominant.

La calcification des cylindres nous a paru très fréquente (10 cas); chez un lapin mort au neuvième jour de l'intoxication, elle était suffisante dans la corticale pour rendre la coupe des blocs très difficile.

Les colorations de graisses nous ont donné des résultats positifs dans trois cas sur cinq où elles furent pratiquées. Plus ou moins abondantes, ces graisses se coloraient en rouge vif par le Scharlach R. et se montraient identiques aux inclusions graisseuses normales observées sur les mêmes coupes, au niveau de l'anse de Henle, par exemple.

Sur ces coupes faites par congélation et colorées par le Scharlach nous avons noté, d'autre part, que les cylindres, qui, traités par l'hématéine-éosine apparaissent calcifiés, se teintent en rouge orangé et contiennent donc des corps gras. On peut se demander si ceux-ci appartiennent au véhicule huileux du produit employé et si ce n'est pas la surcharge calcaire secondaire qui a empêché la coloration élective du bismuth. Nous n'avons pu, dans aucun des cas où nous l'avons tentée, faire l'identification histo-chimique du bismuth dont Komaya apporte une figure si nette. Il est vrai que les reins ont toujours été prélevés loin d'une injection : nous n'avons jamais injecté des lapins agonisants et les animaux sacrifiés l'ont été 24 heures après la dernière injection.

Les *altérations conjonctives* du rein sont très rarement mentionnées. Cependant la sclérose ne nous a pas paru exceptionnelle puisque nous l'observons dans sept cas. Dans trois cas il s'agissait d'une sclérose corticale localisée, sous-capsulaire, dans des zones où les tubes dilatés étaient dépourvus de revêtement épithélial.

Ces lésions de sclérose sont-elles dues aux néphrites spontanées du lapin ? Nous ne le pensons pas. En effet, nos animaux étaient jeunes; au début des expériences ils n'avaient pas de signes d'insuffisance rénale; nous n'avons observé de sclérose que dans les formes prolongées; dans nos cinq cas de néphrite subaiguë nous avons constaté l'évolution progressive de la sclérose rénale; ce sont les cas les plus anciens qui nous ont fourni les images de sclérose les plus nettes; enfin, l'aspect des lésions ne correspond nullement à celui des néphrites spontanées telles que les décrit Leiter (1924).

Parallèle anatomo-physiologique. — Le rapprochement des résultats fournis par l'étude histologique et l'étude physiologique montre : 1° une azotémie en l'absence de toute lésion glomérulaire, ce qui est une nouvelle preuve en faveur de l'élimination tubulaire de l'urée, fait qui est actuellement admis par de nombreux auteurs et que semblent bien démontrer des recherches histo-chimiques (Lamy, Mayer et Rathery, Chabanier et Chevalier, Leschke); 2° la possibilité d'une albuminurie d'origine tubulaire.

Recherche histo-chimique de l'or. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 109, 1932, p. 197.

Mode d'élimination du métal dans les néphrites expérimentales par les sels d'or (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *Presse Méd.*, t. 41, 18 novembre 1933, p. 1827.

Néphrites expérimentales par les sels d'or. Parallélisme entre l'élimination du métal et les lésions histologiques (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *Ann. de Méd.*, t. 37, février 1935, p. 145.

Nous avons recherché si les sels d'or, injectés à doses massives, pouvaient être ajoutés à la liste des poisons métalliques susceptibles de léser le rein.

Nous avons injecté à des lapins jeunes, non tuberculeux, des doses de crisalbine ou d'allochrysine variant de $0^{g},03$ à $0^{g},30$. Ces doses ne peuvent être comparées à celles que l'on utilise en thérapeutique. N'ayant pas le dessein de revenir sur la toxicité de l'or, nous avons volontairement employé des doses permettant au lapin de survivre le temps nécessaire à l'étude des fonctions rénales, mais, à coup sûr, suffisantes pour altérer ces fonctions de manière appréciable.

Au cours de cette étude, les examens anatomo-pathologiques des reins, grâce aux diverses méthodes qui identifient l'or sur les coupes, nous ont permis de saisir, au niveau du tube rénal, le mode d'élimination du métal injecté. D'autre part, nous avons comparé la localisation de l'or et la topographie des lésions observées sur les coupes colorées suivant les techniques habituelles.

***

Nos expériences portent sur 38 lapins jeunes, non tuberculeux, observés pendant un temps variable (20 minutes à 352 jours). Elles nous ont montré que, dès les premières injections, les fonctions urinaires sont altérées en même temps que l'animal maigrit. Le taux des urines s'abaisse; l'albuminurie et la cylindrurie sont de règle; parfois même, l'anurie est complète. Très vite, l'urée sanguine s'élève : dans six cas où elle fut dosée 24 heures après la première injection, elle atteignait de $1^{g},24$ à $3^{g},08$. Après 48 heures, l'urée atteint environ 2^{g}, et peut encore augmenter les jours suivants : $6^{g},06$ le sixième jour dans un cas.

Puis, malgré la répétition des doses, si l'animal survit, le poids s'élève et les troubles s'atténuent pendant un temps variable, après lequel la courbe de l'urée monte de nouveau, mais sans atteindre les chiffres du début.

Parmi les 23 animaux qui n'ont pas été sacrifiés et sont morts spontanément, la plupart ont succombé après un stade de cachexie et d'abat-

tement progressifs. L'un d'eux a présenté, le dernier jour, des convulsions et de la diarrhée; trois d'entre eux n'avaient pas uriné depuis 24, 48 et 60 heures, et leur vessie ne contenait pas d'urine à l'autopsie.

***

La mise en évidence de l'or dans les tissus est possible par diverses méthodes. Certaines sont basées sur la calcination des fragments d'organes et sur l'analyse chimique de leurs cendres (Kohn-Abrest, Hansborg, Duhamel et Thieulin, etc.). Les renseignements qu'elles donnent sont purement quantitatifs et ne permettent pas de distinguer le métal définitivement emmagasiné par l'organisme de celui encore en voie d'élimination. Nous ne les avons pas appliquées.

Plus précieuses sont les méthodes histochimiques : basées surtout sur la réduction des sels d'or par le chlorure stanneux, elles n'altèrent pas les tissus examinés.

C'est Lombardo (1916) qui, le premier, employa ce réactif. Sa méthode est la suivante : les coupes déparaffinées sont laissées 24 heures dans une solution contenant 25^{g} de chlorure stanneux dissous à chaud dans 25^{cm^3} d'acide chlorhydrique, auxquels on ajoute ensuite 75^{cm^3} d'eau distillée et, au moment de l'emploi, une goutte d'acide nitrique par centimètre cube de solution. Après lavage, les coupes sont ensuite plongées dans l'eau lithinée pendant 1 heure, colorées à l'éosine et montées au baume.

Reprise et légèrement modifiée par Christeller (1927) et ses collaborateurs, Kurosu et Gallinal (1927), puis par Michaelis (1930), cette technique, qui porte couramment le nom de Christeller, ne varie ici que par la concentration de la solution et son acidification moindre.

Okkels (1929) emploie le chlorure stanneux, à la fois comme fixateur et comme réducteur; ce sont les fragments de tissu qui y sont plongés pendant 24 heures, puis traités par les méthodes ordinaires.

Au lieu de chlorure stanneux, Borchardt (1928) emploie l'azotate d'argent, non plus pour réduire, mais pour précipiter l'or injecté : après fixation des tissus au formol ou à l'alcool, les coupes déparaffinées sont exposées pendant 12 à 24 heures au soleil, dans une solution d'azotate d'argent à 5 ou 10 pour 100. Après un lavage, elles sont ensuite plongées dans de l'acide azotique à 5 pour 100 pour éliminer les précipités argentiques. Après élimination des précipités de formol par la méthode de Vérocay, on colore le fond et l'on monte au baume. Citons encore la méthode de Hansborg (1928), qui place des fragments de rein au soleil dans du xylol et attend que la réduction se soit produite spontanément.

L'examen des coupes sans coloration préalable sur un condensateur à fond noir a donné de beaux résultats à Voigt (1925); son travail est illustré de microphotographies qui montrent les particules métalliques

comme des grains miroitants sur un fond noir. Timm (1933), dans un mémoire que nous avons pu lire dans le texte, emploie une technique analogue.

Enfin, Policard et ses collaborateurs (1933) proposent, à côté de la microincinération des coupes, l'histospectrographie décrite simultanément en France par ces auteurs et en Allemagne par Gerlach et Schweizer. Cette méthode n'altère pas les tissus examinés et permet la localisation exacte du métal.

Nous avons employé la réduction par le chlorure stanneux, indifféremment avec la technique de Lombardo et celle de Christeller. Les résultats sont identiques, mais la première est d'emploi plus facile; les coupes se décollent moins et demeurent plus claires.

Nous avons également essayé de provoquer la réduction en plaçant des coupes déparaffinées sous une lampe à rayons ultraviolets pendant 12 heures, les coupes étant plongées dans l'eau. Dans les trois cas où nous avons appliqué cette technique, la réduction, quoique moins forte que pour les mêmes coupes traitées par le chlorure stanneux, se produisit régulièrement. Nous avons également examiné des coupes sur un condensateur à fond noir, suivant la technique de Voigt, mais il semble que, si les grains métalliques volumineux apparaissent facilement par cette méthode, les grains les plus fins sont difficilement visibles.

Étant donné les objections faites à la méthode de Lombardo, susceptible, a-t-on dit, de colorer des particules métalliques, ferriques, par exemple, incluses normalement dans les tissus, nous l'avons appliquée à des fragments de foie et de rein de sujets morts de causes diverses sans avoir jamais reçu de sels d'or. S'il est toujours possible de trouver, sur une coupe histologique, des grains noirâtres d'identification difficile, ceux-ci n'apparaissaient pas plus nombreux sur les coupes traitées par le chlorure stanneux. Sur les coupes ainsi traitées, des granulations très sombres apparaissent : elles sont franchement noires ou brunâtres et de forme variable avec leur taille; les plus volumineuses d'entre elles, situées dans la lumière des tubes rénaux et ayant le diamètre des cylindres visibles sur les coupes colorées par les méthodes ordinaires, sont de contour irrégulier, leur masse n'est pas homogène; au contraire, les grains très fins situés dans les cellules du foie ou dans celles des tubes contournés sont punctiformes, parfaitement noirs, ils ont parfois une taille si réduite que l'immersion est nécessaire pour les mettre en évidence.

L'intensité de la surcharge métallique, la dimension des particules réduites, leur localisation dans le parenchyme rénal sont étroitement fonction des doses injectées et surtout de l'intervalle qui a séparé les injections de sels d'or de la mort de l'animal, d'où divers aspects qui sont les suivants :

1° *Il existe des particules métalliques au niveau de la basale des tubes contournés.* Ce sont des grains très petits, rangés en couronne régulière

au pourtour des tubes, quelques-uns seulement sont inclus dans les cellules bordantes elles-mêmes.

Cette localisation des particules métalliques était particulièrement nette, et seule observée, sur les reins provenant de lapins tués 20, 25, 35 et 60 minutes après une seule injection de 0g,25 de crisalbine, ainsi que sur les reins d'un lapin qui fut trouvé mort le lendemain d'une injection unique de 0g,25 de crisalbine. Elle était associée à la suivante chez trois lapins dont la dernière injection datait de moins de 24 heures. Il semble bien évident que, chez ces trois lapins, c'est le sel injecté en dernier lieu qui s'était ainsi localisé.

Si la dernière injection a été faite plus de 24 heures avant que l'animal n'ait été sacrifié, on ne retrouve pas ces granulations au niveau de la basale.

Un cas cependant fait exception. Cet animal, ayant reçu une seule injection de 0g,30 de crisalbine, mourut dans la nuit du troisième au quatrième jour. Il présentait des granulations au niveau de la basale, auxquelles s'associaient des cylindres métalliques.

Signalons que, sur les coupes traitées par le chlorure stanneux, les noyaux n'étant pas colorés et la fixation n'ayant pas été élective, il est difficile de distinguer avec rigueur les divers segments initiaux du tube rénal. Mais un fait est certain : la disposition des grains métalliques en couronne périphérique péri-tubulaire manque constamment dans les tubes excréteurs.

L'analogie avec l'élimination des colorants, telle qu'elle est décrite par Policard (1903) et par Turchini (1929), est frappante. Turchini insiste sur la succession des aspects observés chez le crapaud après injection de bleu : le premier de ces aspects, le plus précoce, est la coloration de la *membrana propria* des tubes contournés et intermédiaires.

2° *Les particules métalliques occupent les cellules épithéliales des tubes contournés.* Elles sont plus volumineuses et souvent confluentes ; situées dans les cellules bordantes des tubes, elles en masquent parfois le contour. Cet aspect est le plus fréquent : nous le rencontrons chez 20 animaux ayant reçu des injections multiples ou datant de plus de 24 heures. Dans deux cas, la dernière injection datant de 24 heures, cet aspect coexiste avec le précédent ; dans tous les autres cas, il coexiste avec le suivant.

3° *La lumière des tubes contient des particules métalliques.* Ce sont des amas, rappelant les cylindres, qui se sont teintés en noir, alors que les cylindres, beaucoup moins nombreux, sont demeurés clairs. Ces cylindres auriques apparaissent indifféremment dans la corticale et dans la médullaire. Ils sont d'autant plus nombreux que la dose injectée a été plus grande. Nous ne les voyons manquer que chez cinq animaux tués de 20 à 60 minutes après une injection unique, et chez deux animaux morts 24 heures et 3 jours après une seule injection : ils manquent donc constamment avant la 24e heure.

Par opposition avec cette surcharge aurique des éléments tubulaires du rein, les glomérules demeurent indemnes dans tous les cas, quelle que soit la dose injectée et la date de la mort.

Signalons que chez une lapine gravide tuée 20 minutes après l'injection de $0^{g},25$ de crisalbine, le rein d'un fœtus et le placenta ne contenaient pas d'or. Grassi (1932) a déjà fait mention de cette imperméabilité du placenta vis-à-vis des sels d'or.

4° *Le tissu interstitiel cortical contient des cellules chargées de grains métalliques.* Il s'agit d'intoxications anciennes ou importantes. Le métal apparaît sous forme de grains très fins, inclus dans les histiocytes. Cet aspect coïncide avec la présence de cylindres auriques si les injections ont été continuées. Au contraire, si elles ont été interrompues depuis longtemps, on constate bien des grains métalliques dans les histiocytes, mais on ne voit plus de cylindres auriques. Bien plus, dans deux cas où la dernière injection était ancienne de plusieurs mois, l'or emmagasiné par le stroma rénal subsistait seul, les cellules des tubes l'avaient complètement éliminé. Nous avons observé cette localisation de l'or dans le tissu interstitiel dans 7 cas, chez des lapins sacrifiés de 32 jours à 1 an après le début de l'intoxication. Une seule fois, chez un lapin mort le 55e jour, après 10 injections de crisalbine à $0^{g},15$, nous avons vu quelques traces de métal dans la capsule de Bowmann d'un seul glomérule.

Lorsque l'élimination par voie tubulaire a cessé, les cellules chargées de métal demeurent ainsi sans doute indéfiniment; au moins savons-nous que Borchardt (1928) trouve encore de l'or dans un rein détruit par calcination huit mois et demi après la cessation des injections et que Gerlach (1933) trouve un poids égal d'or dans 1^{g} de foie et dans 1^{g} de rein, un an après la cessation des injections, alors que dans les débuts du traitement le rein est infiniment plus chargé en or que le foie.

*
* *

Nous avons vérifié la présence d'or au niveau du foie, mais seulement dans onze cas. Les grains d'or métallique, on le sait, s'y fixent d'une manière moins élective que les préparations colloïdales. Ce sont les cellules de Kupffer qui contiennent des grains métalliques, très petits, et surtout au cours d'intoxications de longue durée.

La vésicule biliaire contenait de l'or chez un seul lapin ayant reçu 14 injections de $0^{g},25$ en 57 jours; le foie en contenait également.

*
* *

Il nous a paru intéressant de comparer cette localisation rénale des particules de métal avec les lésions observées sur les coupes traitées par les colorations habituelles.

Les six animaux, dont le rein était imprégné d'or seulement au niveau de la basale des tubes contournés, ne présentaient ni lésions épithéliales, ni lésions interstitielles. Comme dans l'ensemble des cas qui font l'objet de cette étude, les glomérules étaient intacts.

Chez tous les animaux autopsiés pendant la période dc passage du métal dans les cellules bordantes des tubes contournés, c'est-à-dire après la 24e heure, ces cellules étaient altérées, tuméfiées ou nécrotiques. Les altérations étaient d'autant plus importantes que les doses injectées avaient été plus fortes. Nous n'insisterons pas sur ces lésions tubulaires, semblables à celles qui ont été maintes fois décrites dans les néphrites métalliques.

Nous n'avons jamais observé la surcharge calcaire des cylindres contenant des particules métalliques; il est fréquent de faire cette constatation dans les néphrites mercurielles ou bismuthiques.

Par opposition avec ces lésions intenses et constantes des tubes, les lésions des glomérules manquent ou sont minimes; un léger degré de congestion ou, au contraire, la vacuité de l'anse vasculaire, la présence d'un peu de liquide fibrineux dans l'espace péri-glomérulaire n'ont été observés que rarement, sans qu'il y ait jamais, à proprement parler, de glomérulite.

La présence d'or, dans le stroma rénal, coïncide avec une légère sclérose de ce stroma.

***

Ces recherches montrent que l'élimination des sels d'or par le rein n'est pas forfuite : la localisation des granulations dépend du moment où ont été injectés les sels d'or.

Les lapins sacrifiés moins de 24 heures après une injection de 0g,25 de crisalbine présentent uniquement des granulations punctiformes sur la membrane basale des tubes contournés. Les lapins ayant reçu plusieurs injections, pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, présentent de grosses granulations intracellulaires avec cylindres auriques. Les reins des lapins ayant subi une longue intoxication contiennent, en plus des particules d'or dans l'intérieur des cellules conjonctives.

En opposition avec les lésions tubulaires, les glomérules ne contiennent pas de métal.

Fait capital : il existe une concordance très nette entre les lésions tubulaires et la localisation de l'or.

Les cellules des tubes contournés sont normales quand les particules métalliques occupent seulement la basale. Au contraire, il existe des lésions tubulaires quand l'or a pénétré dans l'intérieur des cellules. Les glomérules ne contiennent pas d'or : ils sont indemnes. Les intoxications prolongées s'accompagnent de sclérose, en même temps que d'infiltration aurique dans le tissu interstitiel. .

Il n'est pas sans intérêt, pour l'étude de la pathogénie des néphrites

toxiques, de constater le parallélisme entre le cheminement du métal et les lésions rénales. Il semble bien que la surcharge métallique conditionne les lésions histologiques.

Étude histologique des reins de lapins injectés avec des sels d'argent (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Seringe). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 121, 1936, p. 635.

Une technique appropriée nous ayant déjà permis de colorer sur des coupes de rein l'or injecté sous forme de solutions salines, et de constater un parallélisme entre la localisation du métal et les lésions rénales, nous avons répété les mêmes essais en ce qui concerne l'argent. Déjà visible sur les coupes, sans coloration aucune, sous forme de traînées brunâtres, l'argent apparaît avec une netteté plus grande par la méthode de Stewart et Parker. Ces auteurs, après fixation au Zenker, placent les coupes déparaffinées dans une solution de chlorure d'or à 5 pour 100 pendant 5 minutes, puis font agir une solution à parties égales de sulfhydrate d'ammonium mêlé à trois fois son volume d'eau distillée, pendant 5 minutes. Nous avons employé ce réactif après fixation au Bouin avec de bons résultats.

Après deux essais négatifs avec le lactate d'argent (dont 4^{cm^3} contiennent $0^{g},10$ d'argent métal), nous avons employé le cryptargol (argento-thio-glycérine, sulfonate de sodium) qui, pour 3^{cm^3}, contient $0^{g},10$ d'argent métal. Pour chacun des 13 lapins mis en expérience, nous avons recherché la présence ou l'absence d'albuminurie, de cylindrurie et d'azotémie.

Deux lapins ont reçu du lactate d'argent par voie intramusculaire aux doses totales de $0^{g},70$ et $0^{g},90$ d'argent métal en quatre injections, sans présenter de syndrome urinaire, à l'exception d'une albuminurie transitoire chez l'un d'eux le sixième jour. Leurs reins apparaissaient normaux sur les coupes et exempts de dépôts métalliques. Chez chacun d'eux, un volumineux abcès musculaire persistait au point d'injection et, en ce point, de très nombreux grains métalliques étaient visibles dans les macrophages et dans les fibres musculaires.

Sept lapins ont reçu une seule injection de cryptargol par voie intraveineuse et ont été tués ou sont morts de 3 à 48 heures après l'injection. Un seul d'entre eux présentait des lésions rénales importantes :

Lapin n° 465.— Une injection de 3^{cm^3}, mort après 20 heures. Les reins prélevés sur l'animal agonisant sont très lésés : nécrose brutale de tous les glomérules où ne subsistent que les contours des capillaires imprégnés par l'argent et, de ce fait, bien visibles. Tubes intacts ne contenant que de très rares grains de métal. La basale des tubes n'est pas imprégnée.

Cette nécrose glomérulaire brutale, associée à la surcharge métallique intense des parois vasculaires du glomérule, en l'absence de toute altération des tubes, n'apparut pas chez le lapin précédent, traité cependant de la même manière.

Quatre animaux ont reçu des injections intraveineuses répétées de cryptargol à doses faibles; voici le détail de l'observation la plus significative :

Lapin n° 505. — 77 injections quotidiennes de $0^{cm^3},6$. Urée sanguine : 0,39 le 9e jour; 0,25 le 17e jour; 0,43 le 30e jour; 0,30 le 38e jour; 0,80 le 42e jour; 0,40 le 47e jour; 0,45 le 48e jour; 0,25 le 52e jour; 0,50 le 57e jour; 0,30 le 60e jour; 0,50 le 66e jour; 0,49 le 70e jour; 0,60 le 74e jour; 0,48 le 79e jour. Des traces d'albumine ont été notées le 6e jour. Le poids n'a pas sensiblement varié.

L'animal a été sacrifié le 80e jour. Sa peau est d'un gris bleuté caractéristique, partiellement glabre. Les reins, extérieurement et sur la tranche de section, sont absolument noirs, surtout au niveau de la corticale. Le foie, l'intestin, le cœur, le pancréas sont également sombres; le poumon, la rate, la surrénale semblent normaux. Les urines prélevées dans la vessie après la mort ne contiennent ni albumine ni cylindres. Examen histologique : pas de lésions parenchymateuses décelables des organes prélevés; surcharge métallique particulièrement intense : au niveau des reins elle est rigoureusement limitée au contour extérieur de tous les tubes qui est imprégné de manière diffuse et dessine un liséré noir parfaitement homogène; les cellules bordantes des tubes sont indemnes de métal; les capillaires glomérulaires en contiennent quelques traces. Au niveau du foie, les cellules de Kupffer et quelques cellules hépatiques sont criblées de grains métalliques. Dc même pour le réticulum de la rate, du poumon, de la surrénale. On voit également de nombreux grains noirs dans les interstices qui séparent les fibres du myocarde et dans les interstices d'un muscle strié.

Les lapins recevant des doses répétées de sels d'argent ne présentent qu'exceptionnellement des altérations de leurs fonctions rénales et cette altération, quand elle existe, est presque insignifiante (l'albumine n'a été constatée qu'une fois, l'urée sanguine n'a que très rarement excédé un peu la normale). Si nous exceptons un lapin (n° 465) qui présenta une nécrose glomérulaire brutale, fait que nous n'avons pu reproduire par d'autres tentatives, les reins des lapins injectés avec des sels d'argent sont à peine modifiés : une congestion plus ou moins vive de l'anse glomérulaire, un léger degré de tuméfaction de l'épithélium tubulaire ne sauraient être comparés par leur intensité aux lésions épithéliales particulièrement intenses que nous ont permis de réaliser les sels d'or.

Ce n'est que tardivement, après de nombreuses injections, que l'on voit l'argent apparaître sur les coupes : au niveau du rein, sous forme

d'un liséré brunâtre homogène qui cerne les tubes; au niveau du foie, sous forme d'infiltration granuleuse des cellules de Kupffer. Cette surcharge métallique ne traduit pas l'élimination, mais la rétention probablement durable des produits injectés.

Un rapprochement nous semble devoir être fait avec les néphrites auriques. Ici il existe une concordance très nette entre les lésions tubulaires et la localisation du métal. Dans les reins observés après injections de sels d'argent, les cellules tubulaires sont à peu près intactes et ne contiennent pas de métal dans leur intérieur. Cette constatation confirme ce que nous avions avancé dans notre étude des néphrites expérimentales d'origine aurique : c'est le cheminement du métal dans le rein qui conditionne les lésions.

Néphrites aiguës et chroniques au cours de l'intoxication mercurielle chez le lapin (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Dérot et Auger). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 113, 1933, p. 579.

Nous avons recherché si nous pourrions obtenir, chez le lapin, avec les sels mercuriels, des néphrites chroniques comme nous en avions obtenu avec les sels bismuthiques.

Auparavant nous avons repris l'étude de la néphrite aiguë mercurielle chez dix lapins à l'aide du cyanure et du benzoate de mercure. Pendant la vie, l'évolution rapide de la néphrite n'a pas toujours permis la recherche systématique de l'azotémie, de l'albuminurie, de la cylindrurie. Chez les deux lapins dont l'examen du sang a pu être pratiqué, nous avons noté respectivement $6^{g},48$ et $5^{g},25$ d'urée. La survie n'a jamais dépassé sept jours.

Les lésions constatées concordent avec les descriptions des néphrites mercurielles expérimentales, en particulier avec celles de M. Rathery et de M. Noël Fiessinger : altérations des tubes dont l'épithélium est simplement tuméfié, ou en voie de dégénérescence granuleuse, ou complètement nécrosé; altérations prédominant sur le tube contourné; présence de cylindres. Les lésions glomérulaires, plus rarement signalées dans ces néphrites, étaient intenses, de type nécrotique chez deux lapins intoxiqués par le cyanure de mercure et chez un lapin intoxiqué par le benzoate; chez les deux premiers elles contrastaient avec l'intégrité relative des tubes.

Après cette série d'expériences, nous nous sommes attachés à prolonger l'intoxication pour essayer d'obtenir une néphrite subaiguë ou chronique. C'est le procédé de l'intoxication discontinue, ici comme pour le bismuth, qui nous a semblé donner les meilleurs résultats.

Ces expériences nous ont montré que, chez le lapin, par l'intoxication mercurielle, on pouvait obtenir une néphrite prolongée. Histologiquement,

dans certains cas, mais non dans tous, existe de la sclérose. Cette sclérose est corticale, à fines trabécules, pénétrant dans l'intérieur du rein. Parfois elle est périvasculaire. Une fois c'est dans la médullaire que nous avons vu des placards de sclérose. En aucun cas nous n'avons trouvé de sclérose glomérulaire; dans un cas seulement nous avons observé un épaississement de la capsule de Bowmann.

L'azotémie est inconstante. Quand elle existe, sa courbe échappe à toute systématisation : parfois elle est oscillante, parfois elle s'élève puis elle revient à la normale comme s'il y avait accoutumance au toxique, puis elle s'élève de nouveau. De même, au fléchissement initial de la courbe du poids succède fréquemment une reprise temporaire; l'albuminurie et la cylindrurie sont inconstantes. Il ne semble donc pas possible d'établir un parallélisme entre les troubles fonctionnels et les lésions histologiques.

Néphrites expérimentales arsénicales (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Gilbrin). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 119, 1935, p. 833.

Nous avons également étudié l'action du novarsénobenzol à hautes doses sur le rein du lapin.

Seize lapins ont été observés pendant une durée variant de 3 à 202 jours. Nous avons employé des doses très élevées, oscillant entre 0g,10 et 0g,60. Toutes proportions gardées, elles ont été de 3 à 20 fois plus élevées que celles utilisées chez l'homme. Toutes les injections ont été faites par voie intraveineuse. Le rythme des injections a varié suivant chaque lapin.

Les symptômes que nous avons constatés chez les lapins intoxiqués par les sels de mercure, les sels de bismuth, les sels d'or ou par les filtrats streptococciques peuvent également s'observer chez les lapins intoxiqués par le novarsénobenzol; mais ces symptômes sont beaucoup moins accusés.

L'albuminurie est peu fréquente et peu élevée. Rarement dosable, son taux n'a jamais dépassé 1g. Nous avons trouvé quelquefois des cylindres hyalins, jamais de cylindres granuleux. L'azotémie est peu importante. Elle n'a dépassé 1g que chez cinq lapins.

L'examen histologique montre des lésions de néphrite glomérulaire.

On constate dans la règle l'intégrité des tubes. Deux fois nous avons trouvé, dans la lumière des tubes, des cylindres hyalins. Jamais nous n'avons vu de cylindres cellulaires.

Les glomérules sont légèrement augmentés de volume. C'est la seule lésion observée lorsque les doses sont inférieures à 0g,30. Avec des doses plus élevées et suffisamment répétées on note une congestion glomérulaire qui est d'autant plus marquée que les doses de novar ont été plus importantes.

La sclérose glomérulaire s'observe quand l'intoxication a été longtemps prolongée et que la survie a été longue : 92 jours, 120 jours, 148 jours, 202 jours. Il s'agit d'un épaississement et parfois d'une sclérose franche de la capsule de Bowmann.

L'expérience suivante montre l'évolution lente et insidieuse du processus sclérosant après l'interruption de l'intoxication. Deux lapins ont reçu, exactement dans les mêmes conditions, des injections de mêmes doses. Le lapin nº 164 a été tué le 120e jour, le lendemain de la dernière injection, tandis que le lapin nº 163 a été tué le 202e jour, 83 jours après la dernière injection. Chez le lapin nº 164 on note seulement un épaississement fibreux de la capsule, alors que chez le lapin nº 163 plusieurs glomérules sont en voie de sclérose; un glomérule présente même une transformation scléreuse totale avec un épaississement fibreux de la capsule de Bowmann.

La sclérose du stroma n'existe pas isolément. Elle coïncide avec celle des glomérules.

Des lésions hépatiques coïncident fréquemment avec les lésions rénales. Chez quatre lapins nous avons vu des lésions de clarification cellulaire de la zone centro-lobulaire que nous n'avions pas observées au cours de nos expériences antérieures sur les néphrites. Dans ces zones, qui sont peu nombreuses sur une même coupe, les cellules hépatiques sont très claires, spumeuses, creusées de très petites vacuoles. Ces aspects n'existent ni chez les lapins ayant subi une intoxication prolongée, ni chez ceux qui ont subi une intoxication brutale : nous ne les avons observés que chez des animaux sacrifiés après sept à neuf jours d'intoxication. Il semble bien qu'on peut superposer ces lésions à celles de cytolyse toxique dont la thèse d'Albot (1931) a apporté une étude approfondie. Chez nos animaux, ces lésions étaient peu intenses, toujours localisées.

Les intoxications légères et prolongées s'accompagnent de sclérose périportale. Elle était accentuée chez trois lapins ayant reçu soit 22, soit 26 injections de 0g,10 et 0g,20 pendant 92, 120 et 202 jours.

Nous n'avons jamais noté de lésion des surrénales.

Néphrites avec azotémie, albuminurie et épanchement des séreuses obtenues chez le lapin par l'injection de filtrats streptococciques (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 113, 1933, p. 582.

Néphrites expérimentales obtenues par l'injection au lapin de filtrats streptococciques (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot et Dérot). *Ann. de Méd.*, t. 38, 1935, p. 100.

Nos expériences portent sur 41 animaux injectés par des filtrats streptococciques. Ces filtrats ont été préparés par M. Paul Giroud, à l'aide de

souches microbiennes virulentes. Nous avons été amenés à utiliser trois variétés de filtrats streptococciques, préparés de la même manière, mais avec des souches différentes. Ces trois variétés ont été actives, mais les doses nécessaires pour obtenir une même action ont été très dissemblables. Il faut donc procéder à un nouvel essai de toxicité avec chaque filtrat; c'est là une difficulté expérimentale dont il y a lieu de tenir compte.

La voie d'introduction du filtrat paraît, par contre, indifférente et, bien que nous ayons employé dans la plupart des cas l'injection intraveineuse, nous avons obtenu des résultats identiques en injectant le filtrat dans le muscle ou le péritoine.

***

Dans ces conditions, les résultats obtenus ont été les suivants :

La survie de nos animaux a varié de quelques heures à 96 jours, 20 sont morts spontanément, 21 ont été exécutés.

Une élévation du taux de l'azotémie uréique a été observée avec une très grande fréquence, puisque nous la trouvons à un moment quelconque de l'évolution chez 19 animaux sur 26 examinés de ce point de vue.

Cette azotémie a été, en général, modérée. Les chiffres observés ont varié de $0^{g},61$ à $1^{g},70$, mais la plupart du temps le taux n'atteint pas 1^{g}. L'azotémie est apparue du 6e au 21e jour, mais sa présence est constatée surtout du 10e au 15e jour.

Nous n'avons obtenu que deux fois une azotémie progressive jusqu'à la mort. De ces deux cas, un seul est à retenir : le premier concerne, en effet, un animal qui a été exécuté et rien ne prouve que l'azotémie n'aurait pas régressé si l'animal avait été conservé suffisamment longtemps. L'autre animal (lapin D. 59) est mort spontanément et le taux de l'urée a été successivement de $0^{g},72$, $1^{g},15$, $1^{g},20$. Même dans ce cas il s'agit d'un type d'azotémie bien différent de celui que l'on observe dans les néphrites toxiques. Nos expériences sur la néphrite bismuthique nous ont montré, en effet, très fréquemment, des azotémies progressives mortelles, dépassant 3^{g}.

Ce que nous avons observé dans la plupart des expériences que nous relatons dans ce mémoire, ce sont des azotémies transitoires. Souvent le taux de l'urée ne dépasse $0^{g},50$ qu'à un seul examen, pratiqué en général vers le 10e ou 15e jour. Parfois il y a de l'azotémie à deux ou trois examens successifs. Souvent, on observe une élévation du taux de l'urée à deux ou trois examens sur quatre ou cinq qui sont pratiqués pendant une période donnée : si l'animal est conservé après cette période, le taux de l'urée s'abaisse et aucune élévation nouvelle n'est constatée à des examens ultérieurs. Parfois, la courbe échappe à toute systématisation.

Il s'agit donc d'azotémie souvent régressive, parfois irrégulière, en

tout cas bien différente de l'azotémie progressive observée dans la néphrite aiguë bismuthique.

De l'épanchement des séreuses a été constaté dans 24 cas sur 41.

Nous n'avons jamais observé chez l'animal le phénomène du godet œdémateux. Ce qui nous a permis de déceler l'infiltration, c'est la courbe de poids et la présence d'ascite, décelée par la paracentèse. D'autre part, l'autopsie nous a permis de constater parfois une infiltration discrète de la paroi abdominale, coïncidant avec de l'ascite, d'autres fois une ascite s'accompagnant d'un hydropéricarde et d'un hydrothorax. Jamais nous n'avons constaté de lésions hépatiques suffisant à expliquer l'ascite; le fait que l'ascite s'associait à d'autres infiltrations dans 10 cas dénote qu'il s'agissait bien d'une manifestation œdémateuse.

Ces symptômes d'infiltration semblent s'être toujours produits après le cinquième ou le sixième jour. Le liquide d'ascite était clair et transparent. Dans les cas où un examen cytologique a été fait, il n'y avait que peu d'éléments cellulaires. La réaction de Rivalta était négative dans les cas où elle fut recherchée.

L'albuminurie enfin a été, elle aussi, fréquemment observée. On la note chez 27 des 30 animaux examinés à ce sujet.

La cylindrurie n'a été qu'exceptionnellement recherchée. Le précipité abondant que laisse déposer l'urine du lapin rend cette recherche très aléatoire.

L'évolution des différents cas a été variable.

Chez les 20 animaux ayant spontanément succombé, la mort est survenue du 1er au 48e jour. Les autres animaux ont été sacrifiés entre le 2e et le 96e jour. Parmi les animaux de ce second groupe, les uns ont été systématiquement exécutés au cours des vingt premiers jours; les autres l'ont été de manière tardive après le 30e jour.

Les constatations anatomiques ont été les suivantes :

Rein. — *Lésions glomérulaires.* — Les lésions glomérulaires constatées sont variables d'un animal à l'autre et d'un glomérule à l'autre chez un même animal. Certains glomérules sont congestifs et des suffusions hémorragiques sont constatées dans quelques cas. Certains, très tuméfiés, emplissent toute la capsule et présentent des noyaux volumineux. Certains sont vacuolaires.

Ces lésions, à des degrés divers, sont trouvées dans 36 cas sur 41. Elles se constatent également chez les lapins ayant succombé spontanément et chez ceux ayant été exécutés. Leur intensité ne semble pas présenter de rapport avec la durée de l'intoxication. Leur présence doit être soulignée, car nous n'avons jamais observé d'atteinte glomérulaire avec une telle fréquence au cours de nos recherches sur les néphrites toxiques.

Lésions tubulaires. — Les lésions tubulaires se réduisent à la tuméfaction. Elles sont infiniment moins fréquentes que les lésions glomérulaires et nous ne les trouvons que dans 11 cas sur 41. Elles semblent plus fréquentes chez les animaux ayant survécu longtemps (on les trouve ici 5 fois sur 13) que chez les animaux morts spontanément dans les premiers jours (4 fois sur 15).

Réactions interstitielles. — La congestion interstitielle semble, par contre, fréquente. Elle est trouvée dans 16 cas sur 41. Il s'agit tantôt d'une congestion légère, tantôt d'une congestion très intense. Ces lésions congestives semblent présenter avec la durée de l'intoxication un rapport manifeste : chez 13 lapins morts spontanément dans les six premiers jours de l'intoxication, elles existent sept fois, alors qu'elles ne sont trouvées que deux fois chez 11 lapins ayant survécu plus de 25 jours et ayant été exécutés après cette date.

Des lésions d'endartérite existent parfois.

La sclérose est très rare. Nous n'observerons, en effet, que dans 3 cas sur 41 une légère réaction scléreuse. Le rein du lapin D. 84 mort spontanément après 25 jours d'intoxication présentait une légère sclérose périvasculaire; le rein du lapin D. 31-47, exécuté le 56e jour, présentait une légère sclérose autour des glomérules et autour des vaisseaux; celui du lapin D. 92, exécuté après 87 jours d'intoxication, présentait également une légère réaction périvasculaire. Les neuf autres animaux ayant survécu de 25 à 98 jours ne présentaient, par contre, aucune sclérose, pas plus que n'en présentaient les lapins morts ou exécutés avant cette date.

La réalisation d'une néphrite chronique par les filtrats streptococciques est donc très difficile.

Foie. — Des lésions histologiques du foie, allant de la simple congestion à la cirrhose, ont été constatées dans 23 cas sur 38. Toujours légères, elles sont sensiblement plus fréquentes chez les animaux ayant survécu longtemps. Un de nos animaux (D. 34-29) présentait une hépatite graisseuse.

Surrénales. — L'examen des surrénales n'a montré de lésions que dans 2 cas sur 20. Ces deux cas concernent des animaux morts, l'un en 48 heures, l'autre en 3 jours, au cours d'essais de toxicité.

***

Du point de vue biologique, nous avons obtenu une néphrite avec azotémie modérée, épanchement fréquent dans les séreuses, albuminurie très fréquente. Il s'agit d'une néphrite comparable à la néphrite scarlatineuse qui s'observe en clinique.

Du point de vue anatomique, c'est une néphrite avec lésions plus ou

moins marquées des glomérules. Les lésions des tubuli sont discrètes et inconstantes.

Nous avons essayé de surprendre un parallélisme entre l'évolution anatomique et l'évolution biologique de la néphrite, en sacrifiant certains de nos animaux de deux en deux jours. Les résultats n'ont pas été concluants.

Il est frappant de voir combien les résultats obtenus sont différents de ceux donnés par un toxique métallique, tel que le bismuth. Dans cette variété de néphrites, nous avions obtenu une azotémie considérable avec albuminurie très inconstante, sans anasarque, tandis que du point de vue anatomique les lésions étaient avant tout tubulaires.

Lésions du rein et du foie au cours de l'intoxication par inhalation de tétrachlorure de carbone chez le lapin (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Domart). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 128, 1938, p. 482.

La dernière en date de nos recherches sur les néphrites expérimentales nous a permis d'étudier l'action, sur le rein et le foie du lapin, de l'inhalation de tétrachlorure de carbone.

Afin de nous placer dans des conditions aussi proches que possible de l'observation humaine, nous avons soumis des lapins à une intoxication unique. Nos expériences ont été faites sur 48 lapins adultes de 2^{kg} en moyenne. Ils furent intoxiqués à l'aide de vapeurs de tétrachlorure de carbone du commerce, dit « technique ». Ils étaient placés sous une cuve rectangulaire d'une capacité de 45 litres. La quantité de tétrachlorure de carbone évaporée variait suivant les cas entre 6 et 45^{cm^3}. L'évaporation du liquide était réalisée de façons différentes : dans un premier groupe d'expériences, le produit était répandu sur un corps métallique incandescent; dans un deuxième groupe d'expériences, le liquide toxique était placé dans un récipient à chauffage électrique et l'évaporation était immédiate; dans un troisième groupe d'expériences, le liquide volatil était largement répandu sur une compresse de gaze hydrophile pour assurer une évaporation plus lente et pour éviter le dégagement de gaz autres, tels le phosgène.

Une première série d'expériences nous avait montré que l'animal ne peut supporter plus de 5 minutes le séjour dans une atmosphère hermétiquement close. Dès la troisième minute apparaissent des signes d'intoxication aiguë et l'animal tombe dans une torpeur progressive, précédant de peu l'apparition des convulsions et d'un état comateux. Aussi avions-nous pris la précaution de ménager une fente d'aération à la partie inférieure de la cuve; l'animal pouvait rester ainsi pendant près de 3 heures

sans présenter de manifestations d'intoxication aiguë. Si la fente d'aération était ensuite supprimée, les symptômes toxiques apparaissaient dans le délai habituel. Cette nécessité d'aérer l'atmosphère d'expérience nous a empêchés d'apprécier la concentration en vapeurs toxiques.

A la suite de cette intoxication unique, le poids des lapins était noté tous les cinq à sept jours en moyenne. Chaque jour, les urines étaient recueillies pour l'examen du culot urinaire, la recherche de l'albumine et de l'urobiline. L'urée sanguine était dosée tous les cinq ou sept jours (nous nous mettions de cette façon à l'abri des azotémies spontanées consécutives aux saignées trop souvent répétées). Les animaux mouraient ou étaient sacrifiés un temps variable après l'intoxication.

L'étude de l'ensemble de nos résultats expérimentaux permet de dégager les conclusions suivantes. La cylindrurie est un fait d'observation presque constante; l'élimination des cylindres granuleux est parfois précoce, dès le premier jour, d'autres fois plus tardive; elle peut être transitoire ou, au contraire, persister jusqu'à la mort. L'albuminurie est aussi presque constante; elle est, dans l'ensemble, plus durable que la cylindrurie. L'urobilinurie est, à de très rares exceptions près, constamment retrouvée; elle persiste presque toujours jusqu'à la mort. L'augmentation de l'urée sanguine est inconstante; il s'agit, soit d'azotémie progressive et modérément élevée, soit d'azotémie oscillante, comme le fait s'observe assez souvent dans les néphrites expérimentales.

Les examens histologiques des reins de 41 lapins ont été pratiqués. Dix lapins intoxiqués avaient des reins normaux. Treize autres présentaient des lésions de glomérulite franche, caractérisées suivant les cas, et souvent suivant les points d'une même coupe, par la congestion élective de l'anse capillaire avec tuméfaction et parfois nécrose endothéliale, par la présence d'un épanchement plus ou moins abondant, par l'adhérence du floculus à la capsule et par la sclérose discrète de la capsule. Ces lésions étaient associées, dans la règle, à des lésions des tubes contournés. La tuméfaction épithéliale, la présence de fines granulations que le Mallory teinte en bleu dans l'épithélium même et dans la lumière des tubes, ont été constatées dans des reins de lapins tués et autopsiés immédiatement; il ne s'agissait donc pas de lésions cadavériques.

Chez onze lapins, les lésions glomérulaires étaient insignifiantes, mais les lésions des tubes de la corticale étaient accentuées. Ces lésions étaient parfois de la simple tuméfaction trouble, à laquelle pouvaient s'associer de fines granulations ou même des débris cellulaires dans la lumière des tubes; d'autres fois, les cellules épithéliales avaient un aspect vacuolaire sans que les colorations spéciales y missent de graisse en évidence.

Dans un groupe de sept lapins, on constatait, dans les tubes de la médullaire, au voisinage de la papille, de nombreux cylindres ou débris granuleux, bien que l'épithélium des tubes fût très peu altéré; sur certaines des préparations, il n'y avait pas coexistence de débris analogues dans la

corticale : c'est là un fait remarquable, très peu fréquent dans les néphrites expérimentales.

Le foie de 39 lapins fut examiné. Dans huit cas, il n'y avait aucune altération hépatique notable. Dans les autres cas, les lésions constatées consistaient soit en une clarification cellulaire, d'ordinaire centro-lobulaire, soit en lésions périportales (traînées lymphocytaires discrètes, avec début d'organisation conjonctive et de sclérose périportale jeune), soit en congestion des veines sus-hépatiques. Dans l'ensemble, l'atteinte hépatique était plus accentuée que l'atteinte rénale. Il n'y avait pas toujours concordance entre les lésions du foie et celles du rein, certains lapins ayant un foie altéré alors que le rein était normal, et inversement.

Les surrénales, examinées dans 26 cas, ne présentaient que chez quatre lapins un certain degré de congestion de la médullaire. La rate, observée dans 21 cas, présentait dans 5 cas une ébauche de réaction myéloïde. Enfin nous avons observé, chez deux lapins, des lésions d'alvéolite hémorragique en îlots, avec plages d'alvéolite fibrinoleucocytaire; chez un autre, des lésions congestives de la paroi bronchique avec desquamation épithéliale et présence d'un exsudat fibrineux dans la cavité bronchique.

En résumé, à la suite d'une intoxication unique par inhalation de vapeurs de tétrachlorure de carbone chez le lapin, il est de règle d'assister à l'évolution d'une néphrite albuminurique et cylindrurique : l'élévation de l'azotémie survient parfois, elle reste modérée. L'atteinte hépatique concomitante se décèle par la constatation d'une urobilinurie. Les aspects anatomo-pathologiques de cette hépatonéphrite sont, d'un animal à l'autre, très variables.

Modifications apportées au sérum des lapins par les saignées répétées (en collaboration avec Pasteur Vallery-Radot, Mauric et Mme Hugo). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 118, 1935, p. 1185.

Notes sur l'appendicite expérimentale (en collaboration avec Pierre Aboulker). *Ann. d'Anat. path.* (*Société Anatomique*, 13 janvier 1938 et 5 janvier 1939), t. 15, p. 100, et t. 16, p. 69.

Persuadés qu'il y a, du point de vue pathogénique, non pas *une* appendicite, dont toutes les formes cliniques reconnaissent une même cause, et dont les lésions anatomiques se succèdent régulièrement dans le temps, mais de multiples syndromes appendiculaires obéissant à des mécanismes différents, nous voudrions, au cours d'une étude générale qui n'est qu'à son début et qui nous a été suggérée par notre maître,

M. le docteur Mondor, poser seulement aujourd'hui les questions suivantes :

Est-il possible de provoquer la nécrose hémorragique de l'appendice sans le concours d'aucune action microbienne, d'aucune modification du calibre de l'organe ou des substances qu'il contient, sans l'intervention d'aucun phénomène allergique ? Est-il possible, en agissant sur les filets sympathiques qui accompagnent l'artère appendiculaire, et cela sans ligature de ce vaisseau, de provoquer des lésions qui rappellent celles de l'appendicite gangréneuse à son début ?

Nous ne pouvons pas entrer ici dans de longs développements bibliographiques; rappelons seulement qu'à côté de la théorie d'Aschoff (1908), bien connue, qui fait jouer un rôle essentiel aux microbes contenus dans l'appendice et à l'ulcération de la muqueuse, qui est primitive et tient sous sa dépendance tout le développement des lésions pariétales à venir, celle de Ricker (1927) rejette l'infection au second plan. Pour cet auteur, c'est un spasme vasculaire du territoire cœliaque ou splanchnique qui « amorce » les lésions; la vaso-dilatation, la stase massive, qui en résultent, puis les hémorragies par diapédèse, créent dans la paroi appendiculaire un milieu favorable à la pullulation des germes intestinaux, ceux-ci n'intervenant que secondairement. Ricker s'en tient à la théorie et n'en apporte pas, au moins à notre connaissance, de vérifications expérimentales sur l'appendice lui-même; mais, antérieurement, avec Regendanz (1921), il avait appliqué cette même conception qui lui est chère à l'étude des troubles circulatoires locaux du pancréas, et, en badigeonnant les vaisseaux duodéno-pancréatiques avec diverses substances (sérum physiologique chaud, biiodure de sodium, ammoniaque), il provoquait des infiltrations sanguines massives du pancréas, confirmant ainsi que la constriction temporaire d'un vaisseau provoque des hémorragies distales rapidement constituées.

Signalons en passant qu'un argument invoqué par Ricker lui est fourni par Aschoff lui-même : les partisans de la théorie microbienne sont en effet forcés d'admettre que dans les formes aiguës récentes de l'appendicite on ne trouve de microbes que dans la cavité centrale, à la surface de la muqueuse, tandis que les infiltrations hémorragiques et leucocytaires développées au sein de la paroi n'en contiennent pas; c'est seulement lorsque la nécrose est constituée que les germes peuvent être décelés; Rist et Simon, dès 1906, insistaient déjà sur ce fait; mais, comme Aschoff, y voyaient seulement la preuve que les toxines microbiennes diffusaient plus vite que les corps microbiens eux-mêmes.

On sait d'autre part que M. Reilly (1935), faisant agir sur le splanchnique les toxines typho-paratyphiques, nous a appris qu'un mécanisme neuro-végétatif présidait aux lésions intestinales ulcératives et perforantes de la dothiénentérie, et qu'avec ses collaborateurs il a décrit maintes localisations aux infarcissements viscéraux que l'on peut déclencher par l'action des substances les plus diverses sur le sympathique.

Frappés par les rapprochements possibles entre ces faits et les hypothèses de Ricker, nous avons essayé d'en faire l'application à l'étude de l'appendicite, en faisant agir localement sur le sympathique le sérum physiologique chaud et le biiodure de sodium; nous y avons ajouté le chlorure de baryum, vaso-constricteur énergique dont Delarue, Justin-Besançon et Bardin font mention en 1935, à propos des expériences de Bonne sur les hémorragies cérébrales.

Chez quatre animaux, nous avons fait précéder l'action du chlorure de baryum par une injection intraveineuse de pilocarpine (5/10e de milligramme par kilo); ce nombre est encore trop restreint pour que nous retenions comme valables les quelques particularités observées chez ces animaux.

Nos expériences en cours demeurent nombreuses; l'action de l'alcool à 30°, qui a donné de si beaux résultats à M. Reilly et à ses collaborateurs, les variations du régime alimentaire, du chimisme intestinal, l'action du froid, les altérations systématiques des voies de conduction nerveuse, sont autant de sujets d'étude que nous poursuivons; mais nous voudrions dès maintenant vous présenter les premières pièces qu'il nous a été donné de recueillir.

Technique. — Cette première série d'animaux comporte 39 lapins, dont 30 ont été autopsiés (l'écart entre ces deux chiffres provient du fait que certains animaux ont été opérés à deux reprises, la première expérience ayant été sans effet).

L'animal est anesthésié par le chloral-morphine injecté très lentement par voie veineuse à la dose de 1$^{cm^3}$ par kilo; on l'étend sur le côté gauche, et on incise en avant et au-dessus de la crête iliaque droite; on aborde ainsi des anses coliques et surtout le cæcum qui mesure 40^{cm} de long chez le lapin; il est très large, de paroi mince, de teinte verte; l'appendice est profondément enfoui entre ses anses, il faut le chercher au doigt et l'attirer dans l'incision; sa longueur est de 10^{cm}, son diamètre de 1^{cm}, sa teinte pâle, sa paroi épaisse. Roger et Josué (1896) décrivent bien son accolement à une anse iléale par l'intermédiaire d'un méso étroit, et le trajet de l'artère appendiculaire qui chemine dans ce méso en donnant des branches appendiculaires et des branches iléales. Arrivée à la pointe de l'appendice, au lieu de se terminer comme chez l'homme, elle se recourbe, traverse le méso et s'anastomose avec les artères iléales. Sur l'autre versant de cette anse grêle, un nouveau méso aboutit à une anse colique bien reconnaissable à ses bandelettes et à son contenu fécal moniliforme.

En attirant l'appendice au dehors, manœuvre qui exige une grande douceur, on entraîne donc avec lui une anse grêle et une anse colique. Le méso étant bien exposé, aussi près que possible de la base de l'appendice, celui-ci étant protégé du contact avec la paroi iodée, et du refroidissement, par une compresse imbibée de sérum physiologique tiédi, on laisse tomber sur les vaisseaux quelques gouttes du liquide choisi, en évitant qu'une trop grande quantité de la solution puisse refluer dans l'intérieur du ventre.

L'ordre des phénomènes observés est alors le suivant :

1° Presque instantanément, on voit le calibre des vaisseaux diminuer; ils se vident de sang au point touché, devenant plus pâles; en même temps apparaissent la tachycardie et la polypnée.

2° Après quelques courts instants, la vaso-dilatation se produit dans le segment distal; les vaisseaux sont d'un rouge violent, battent énergiquement à un rythme franchement accéléré.

3° Puis des contractions péristaltiques violentes se produisent : segmentation de l'appendice dont la teinte devient plus rosée, dont la paroi semble parfois plus flasque, comme flétrie; contraction extrême et durcissement de l'anse iléale, avec ébauches d'invaginations simultanément en plusieurs points; segmentation de l'anse colique qui se contracte vigoureusement entre chacune des boules fécales, au niveau de ses artérioles largement dilatées.

Ces aspects persistent pendant 10 minutes. Nous n'avons jamais prolongé davantage le temps opératoire, craignant de fausser nos résultats par suite du refroidissement, inévitable malgré les précautions prises. On réintègre alors les anses dans l'abdomen et on suture la paroi en deux plans, à la soie.

Tous les animaux ainsi traités ne meurent pas; c'est ainsi que 9 animaux, pour lesquels nous avions utilisé le sérum chaud, ou le biiodure de sodium, ont survécu sans paraître souffrir de l'intervention. Repris un ou deux mois plus tard, ils présentaient seulement de très légères adhérences des anses intestinales périappendiculaires, l'appendice proprement dit étant intact. De même 12 lapins ont été tués systématiquement (3 le lendemain, 4 le surlendemain, 5 du 9e au 75e jour) sans avoir présenté de troubles appréciables de leur état général.

Les 18 autres sont morts spontanément, et cela à des temps variables : l'un est mort au cours même de l'intervention, nous l'avons gardé comme témoin; 3 ont été trouvés morts 18 heures après l'intervention, dans la même position où on les avait placés, donc vraisemblablement sans s'être réveillés; 8 sont morts le lendemain, 3 du 3e au 5e jour, 3 du 18e au 57e jour.

Signalons que nous n'avons pas pris la température de ces animaux, que les premiers datent des mois d'été, les derniers d'une période de froid, les influences saisonnières étant peut-être intervenues dans l'évolution des suites opératoires. Ces réserves nous paraissent nécessaires, car il n'est pas apparu de corrélation précise entre la durée de l'évolution et l'intensité des lésions observées; c'est dire que nous ne pouvons pas toujours expliquer pourquoi l'animal est mort, et que les autopsies ont été plus ou moins riches en constatations macroscopiques.

Quatre animaux sont, à ce point de vue, à isoler des autres :

Lapin 10. — Chlorure de baryum. Tué le surlendemain. Sutures intactes. Pas de pus dans le péritoine. L'appendice apparaît aussitôt, extrêmement volumineux, de diamètre doublé; il est violacé, marbré d'ecchymoses encore plus sombres, surtout près de sa pointe. A la section, cet infarcissement atteint au même degré toutes les couches de la paroi et le méso.

Lapin 31. — Chlorure de baryum. Pilocarpine (5/10e de milligramme par kilo). Salivation très intense. L'animal est réveillé à la fin de l'intervention. Mort 24 heures plus tard; autopsie sur le corps encore chaud. Sutures intactes. La patte arrière droite est contracturée en extrême flexion; le péritoine contient environ 10^{cm^3} de sérosité sanguinolente. Appendice très sombre, rouge, extrêmement friable, à lumière béante emplie de mucosités.

Lapin 11. — Chlorure de baryum. Contracture immédiate très vive de l'anse iléale qui se congestionne rapidement. Trouvé mort 18 heures plus tard, sans avoir bougé. A l'autopsie, l'appendice était macroscopiquement intact, mais l'anse iléale était noire, très distendue. Sans doute le chlorure de baryum avait-il porté ici plus sur un vaisseau iléal que sur un vaisseau appendiculaire; la disposition des artères chez le lapin peut fournir une explication à ce fait.

Lapin 8. — Biiodure de sodium sans effet. Deux mois plus tard, chlorure de baryum. On trouve, à cette seconde intervention, des adhérences lâches entre les anses grêles. Mort 18 jours plus tard. Appendice très pâle, flasque, à parois friables; sa pointe est aplatie, adhérence à l'anse iléale par des

tractus assez denses dont la libération provoque une déchirure de la paroi appendiculaire.

Sans omettre ces 4 lapins qui présentèrent des lésions particulièrement marquées, les autopsies de 30 animaux nous ont montré :

— Des hémorragies plus ou moins massives de toute la paroi appendiculaire dans trois cas (lapins 10, 31, 32);
— Des hémorragies dans la paroi de l'anse iléale chez le lapin 11;
— Des ecchymoses localisées de la paroi appendiculaire dans trois cas (lapins 2, 10, 26);
— Un piqueté hémorragique sous-muqueux dans quatre cas (lapins 13, 18, 24, 29);
— Un peu de liquide trouble ou sanguinolent dans l'abdomen dans deux cas (lapins 30, 31);
— Des adhérences de la pointe dans un cas (lapin 8);
— Un abcès de la paroi abdominale dans trois cas anciens (lapins 16, 28);
— Et enfin l'absence de toute lésion macroscopique chez 12 animaux.

Examens histologiques. — Notre but n'est pas de détailler ici un par un nos protocoles histologiques, ni d'insister sur la morphologie de lésions élémentaires connues de tous. Nous avons dit que la corrélation entre la durée de l'expérience et l'intensité des lésions était imprécise, illogique; aussi bien, ce que nous avons cherché, c'est à saisir le passage de lésions congestives et hémorragiques pures, que la vaso-constriction expérimentale devait provoquer presque à coup sûr, aux lésions inflammatoires exsudatives et à la suppuration. Aussi diviserons-nous nos constatations en plusieurs groupes :

1° Les lésions congestives dû méso-appendice ne manquent jamais dans les cas récents : elles sont caractérisées par la dilatation extrême de la veine (15 cas), par la dilatation également intense et la thrombose des lymphatiques (12 cas).

A un degré de plus, la veine est occupée par un thrombus fibrineux (4 cas), ou atteinte d'une tuméfaction localisée de sa paroi avec infiltration leucocytaire (1 cas); l'artère peut présenter des lésions d'endartérite oblitérante (1 cas). Ces lésions ne peuvent surprendre puisqu'elles siègent au point même de l'application du liquide utilisé.

Les lésions congestives peuvent demeurer limitées au méso, mais elles peuvent aussi s'étendre à toute la circonférence séreuse (3 cas); elles peuvent gagner la tunique musculaire (2 cas), les capillaires qui circulent entre les follicules clos (6 cas), ceux de la muqueuse (2 cas).

Dans cinq cas, il existait de plus des suffusions hémorragiques, atteignant toute l'épaisseur de la paroi dans toute la hauteur de l'appendice (1 cas), ou sous forme de taches ecchymotiques limitées (3 cas); ou bien c'est une seule tunique de la paroi qui a saigné, et ce sont alors les follicules clos (7 cas) et la muqueuse (3 cas) qui sont le siège de ces hémorragies.

Ajoutons que lorsque, pour des raisons de topographie vasculaire que nous avons déjà soulignées, c'est l'anse iléale qui a retenti plus que l'appendice, ces lésions y prennent des aspects identiques.

2° Dans un second groupe de cas, la leuco-diapédèse existe, soit en association avec les hémorragies, soit à l'état de pureté; on voit alors des polynucléaires s'insinuer au voisinage des vaisseaux entre les mailles du méso (5 cas), dans la partie centrale des follicules clos (4 cas), à la surface de la muqueuse (2 cas). Dans un cas (lapin 31), l'appendice adhérait à l'anse iléale et le péritoine était épaissi en ce point par un épanchement fibrineux riche en polynucléaires qui s'insinuaient entre les fibres de la musculeuse.

Nous n'avons jamais trouvé de pus en abondance dans la cavité centrale de l'appendice; quand l'infiltration leucocytaire existe, elle domine dans les couches externes de la paroi. Par contre les follicules clos peuvent être atteints de nécrose franche dans les cas récents (2 cas), et leur atteinte

fréquente se manifeste bien par l'hyperplasie réticulaire très marquée qui existait chez trois animaux morts le lendemain de l'intervention (lapin 23), le quatrième jour (lapin 24), le neuvième jour (lapin 30).

La muqueuse proprement dite peut porter des lésions de nécrose hémorragique totale (lapin 10) ou parcellaire (lapin 13, 18); ce sont alors des suffusions hématiques d'étendue variable, dissociant l'épithélium, parfois cernées par une zone de réaction cellulaire; la muqueuse peut aussi être franchement nécrotique comme chez le lapin 31, certains segments de la paroi appendiculaire ayant perdu, même en profondeur, toute colorabilité.

Notons que chez cet animal, qui a été autopsié aussitôt mort, et qui présentait des lésions franchement nécrotiques et suppurées, les colorations par le gram n'ont révélé la présence d'aucun microbe, sauf dans le contenu fécal de la cavité centrale.

Signalons aussi que chez les quatre animaux ayant reçu une injection de pilocarpine, les lésions macroscopiques avaient paru, pendant l'intervention, moins vives que chez les autres; sur coupes, à côté de l'hypersécrétion attendue de la muqueuse appendiculaire, nous avons observé dans deux cas une hyperplasie considérable des plexus ganglionnaires de la tunique musculaire, avec vacuolisation cellulaire et infiltration leucocytaire discrète. Ce fait est-il à retenir ? Nous ne le saurons qu'après avoir multiplié ces essais.

Enfin, nous avons vu la sclérose survenir dans plusieurs cas : chez le lapin 30, tué le 9e jour, sous forme d'un épaississement net du méso; chez le lapin 28, tué le 17e jour, sous forme de travées annulaires entourant les follicules clos; chez les lapins 8 (mort le 18e jour) et 7 (tué le 75e jour), sous forme de petits îlots de péritonite plastique.

C'est ainsi que nous avons vu évoluer chez le lapin, après la vasoconstriction provoquée des vaisseaux appendiculaires, des lésions d'abord vasculo-sanguines qui, dans un cas, ont pris l'aspect d'un infarcissement massif; dans quatre cas, celui de taches ecchymotiques localisées de la paroi. Nous avons vu ces lésions s'accompagner d'une exsudation inflammatoire dans six cas, et nous avons noté la présence de lésions de sclérose dans quatre cas.

Nous ne prétendons pas avoir reproduit chez ces animaux un syndrome clinique superposable à l'appendicite humaine; cependant, si chez un animal dont l'artère appendiculaire n'est pas terminale, la vaso-constriction suffit à provoquer des lésions aussi intenses, qui, saisies après la première période de stase, sont des lésions inflammatoires exsudatives banales susceptibles d'évoluer avec le temps vers la sclérose, on peut se demander si chez l'homme de tels mécanismes n'interviennent pas, et s'il n'existe pas des nécroses hémorragiques reconnaissant une origine purement neuro-végétative.

***

De nouvelles expériences que nous avons publiées en 1939, ont porté sur un total de 28 lapins, avec les modifications techniques suivantes : 14 *lapins ont été opérés deux fois :* dans un premier temps, nous avons sectionné, après ligature au fil de lin, ou par électro-coagulation, toutes les branches que l'artère appendiculaire donne au grêle, et, entre elles, le méso qui les contient; l'appendice se trouve ainsi libéré, comparable à celui de l'homme puisqu'il ne possède plus qu'un tronc vasculaire qui lui est propre. Au cours d'un second temps, de 7 à 18 jours plus tard, nous

avons toujours pu extérioriser facilement cet appendice qui adhérait parfois très légèrement à la face profonde de la paroi abdominale, et dont la pointe était parfois un peu infléchie, mais qui ne présentait de modifications ni de sa teinte, ni de son calibre. Puis, avec la même technique que dans notre première série de cas, nous avons badigeonné, ou simplement arrosé goutte à goutte les vaisseaux avec une solution de chlorure de baryum à 30 pour 100 dans l'eau distillée. Les effets immédiats ont été les mêmes : pâleur presque instantanée des vaisseaux, puis accélération vive des battements au-dessous du point touché, et en même temps contraction, étranglements segmentaires de l'appendice, avec parfois apparition d'ecchymoses punctiformes, ces aspects persistant pendant les quelques minutes où nous laissions l'appendice hors du ventre. Nous avons toujours pris soin de le replacer profondément entre les anses intestinales avant de suturer la paroi.

Les faits sur lesquels nous voulons insister sont les suivants : et d'abord, pour des raisons que nous n'avons pu élucider, mais qui tiennent vraisemblablement à ce que 15 animaux étaient très jeunes, d'un poids inférieur à 2^{kg}, donc peu résistants, la mortalité de ceux que nous comptions opérer en deux temps a été élevée : 6 *animaux sur* 20 *sont morts après la première intervention.* Loin de les rejeter, nous les gardons au contraire comme des témoins de l'innocuité des sections vasculaires; en effet, aucun d'eux ne présentait de lésions appendiculaires, mais seulement des modifications apportées au méso-appendice par la présence des fils. Pour communes qu'elles soient, ces lésions, qui sont à identifier aux réactions vis-à-vis de corps étrangers, se caractérisent, chez les animaux morts après 48 heures, par la congestion vive du tissu adipeux autour du fil de suture; chez les animaux morts du quatrième au dixième jour, par une congestion moins vive à laquelle s'ajoute la thrombose des vaisseaux; chez les animaux morts après plus de dix jours, par la sclérose péri-vasculaire avec réaction macrophagique d'intensité variable. Nous retrouvons du reste ces aspects, associés à des lésions appendiculaires chez les lapins opérés deux fois; observés chez ceux qui sont morts avant cette seconde intervention, ils nous permettent d'aller au-devant d'une objection importante : ce n'est pas en modifiant l'irrigation sanguine de l'appendice que nous avons provoqué des lésions que nous attribuons à l'action du chlorure de baryum.

Que voyons-nous apparaître chez les 14 lapins dont les vaisseaux anastomotiques ont été liés, et qui, de 7 à 18 jours plus tard, ont été traités par le chlorure de baryum ? 3 sont morts 24 ou 48 heures après la seconde intervention, 11 ont été tués après 1 à 8 jours, et, de tous ces animaux, 9 ne nous ont apporté que les altérations du méso dues aux fils de suture, associées dans trois cas à une hyperplasie réticulaire parfois intense des follicules clos.

Restent 5 lapins dont les appendices portaient de grosses lésions. Voici le résumé de nos protocoles d'expérience :

Lapin 225. — Ligatures artérielles. Deuxième temps 18 jours plus tard. Mort après 48 heures. Autopsie sur le cadavre encore chaud : appendice

tuméfié, violacé, portant une ecchymose à la partie moyenne. Agglutination des anses intestinales qui sont rouges, tapissées de fibrine. Les coupes de l'appendice montrent que sa lumière contient du sang. Toute l'épaisseur de la paroi est infiltrée de globules rouges, avec nécrose de la muqueuse; le méso contient un fil entouré d'une réaction scléreuse discrète; les vaisseaux voisins sont thrombosés, entourés de nombreux polynucléaires. Il s'agit donc d'une nécrose hémorragique brutale de la muqueuse, sans ulcération vraie.

Lapin 480. — Ligatures artérielles. Deuxième temps dix jours plus tard. Tué après 24 heures. L'appendice est noirâtre et tuméfié dans son tiers distal, la limite des lésions est linéaire, parfaitement nette. Les coupes montrent le méso infiltré de globules rouges et de polynucléaires qui s'insinuent entre les éléments de la tunique musculaire comme on le voit dans les appendicites perforées. Sur une coupe faite en longueur, ces lésions du segment externe sont moins étendues que celles de la muqueuse; celle-ci est nécrosée en masse, perdant tout à coup sa colorabilité, son contour apparaissant estompé sans qu'il y ait ni zones ulcérées, ni pus dans la cavité qu'elle borde. Le facteur hémorragique est ici très réduit, sauf dans le méso proprement dit; la nécrose, au contraire, est particulièrement brutale.

Lapin 417. — Section des vaisseaux après électro-coagulation. Deuxième temps, 13 jours plus tard. Tué après 48 heures. L'appendice est très rouge à la pointe. Les coupes montrent dans cette zone la muqueuse infiltrée de sang, véritablement infarcie et nécrotique; la séreuse et la tunique musculaire sont œdématiées, et contiennent quelques polynucléaires.

Lapin 248. — Section des vaisseaux après électro-coagulation. Deuxième temps, dix jours plus tard. Tué après 24 heures. L'appendice est dilaté, très rouge dans ses deux derniers centimètres, tapissé par un enduit fibrineux. Les coupes montrent des lésions particulièrement intenses : le méso est totalement infarci; sur un fragment coupé en long à la limite de la zone saine et de celle qui est ainsi infiltrée de sang, on peut suivre la muqueuse d'abord normale, puis soulevée par des nappes de globules rouges qui dissocient ses tubes glandulaires; puis, plusieurs ulcérations apparaissent, voisines les unes des autres, débutant au fond d'une crypte de la muqueuse; ces ulcérations sont tapissées de pus mêlé de sang; la nécrose sous-jacente et l'œdème franc de la région folliculaire font que ces ulcérations sont en fait surélevées sur les plans voisins; leur taille est telle qu'elles occupent presque tout un champ microscopique au grossissement 3. Elles sont seules constatées sur cet appendice qui ne présente pas de nécrose de la muqueuse.

Lapin 221. — Section des vaisseaux par électro-coagulation. Deuxième temps, dix jours après. Tué après 24 heures. L'appendice est rosé, de consistance ferme; la grosse plaque lymphoïde du cæcum est marbrée de traînées hémorragiques. Les coupes montrent une dilatation discrète des vaisseaux sanguins, mais sans hémorragies périvasculaires; une zone d'œdème intense sépare les folicules clos de la tunique musculaire; le méso est légèrement scléreux. La muqueuse, qui n'est ni nécrotique, ni congestive, presque constamment normale, porte sur un des fragments deux ulcérations très étroites, débutant au fond d'une crypte, et coiffées d'un peu de pus. L'infiltration cellulaire est très peu étendue en profondeur.

Nous voyons là deux fois (L. 225, 417) la nécrose hémorragique brutale, diffusée à toute la paroi que nous n'avions obtenue qu'une fois sur les animaux qui faisaient l'objet de notre première note; nous voyons dans un cas (L. 480) une nécrose également brutale de la muqueuse, mais

dépourvue de tout caractère hémorragique, avec suppuration massive de la tunique musculaire; mais surtout nous observons, chez deux animaux (L. 248, 221), des ulcérations muqueuses parfaitement limitées, juxtaposées dans un cas à de petites hémorragies qui soulèvent l'épithélium, dépourvues de tout facteur congestif dans l'autre. Ces aspects étaient nouveaux pour nous, de même que le caractère segmentaire, limité par une ligne précise des formes nécrotiques.

Persuadés que la meilleure proportion de nos cas positifs (5 cas sur 14 au lieu de 5 cas sur 30) tenait au caractère terminal que nous avions donné aux vaisseaux, nous nous sommes alors demandé si la légère sclérose périvasculaire du méso, provoquée par nos ligatures, était pour quelque chose dans le caractère segmentaire des lésions et dans le mécanisme de production des ulcérations et de la suppuration. Si, comme le veut Ricker, la suppuration n'apparaît qu'après l'infarcissement, ou au cours de processus moins brutaux, peut-être cette atmosphère scléreuse réduisait-elle les possibilités d'action du chlorure de baryum sur la paroi vasculaire ?

Aussi avons-nous, sur 8 *animaux, réuni les deux temps opératoires en un seul,* la section des vaisseaux étant aussitôt suivie de l'application du chlorure de baryum.

De ces huit lapins, trois ne présentaient rien; un seul est mort spontanément après 24 heures : son appendice était totalement noir, en nécrose hémorragique brutale; nous le négligerons cependant, car une ligature avait dû se rompre; c'est le seul de nos animaux dont le péritoine contenait du sang pur à l'autopsie.

Nous n'insisterons pas non plus, malgré l'importance de leurs lésions, mais pour éviter les redites, sur deux lapins, tués après 18 et 24 heures, dont l'appendice, partiellement infarci, présentait les mêmes ulcérations juxtaposées à l'infiltration sanguine que le lapin 248. Seuls nous retiendront les lapins suivants :

Lapin 573. — Section des artérioles anastomotiques après ligatures au fil de lin. Application immédiate du chlorure de baryum. Tué après 36 heures. La couleur et la forme de l'appendice ne sont pas modifiées. Les coupes montrent qu'il n'y a ni grosse congestion ni hémorragies pariétales. La muqueuse porte plusieurs foyers inflammatoires identifiables au « Primär Komplex » d'Aschoff : foyers triangulaires à base séreuse, ulcérés en surface et tapissés de pus. La suppuration est franche dans la zone folliculaire, mais respecte le péritoine.

Lapin 588. — Même technique. Tué également après 36 heures. Même aspect des ulcérations, mais ici la tunique musculaire et le péritoine sont dissociés par de nombreux polynucléaires altérés comme dans les appendicites perforées.

Nous voyons ici, sur une série, réduite il est vrai, de huit lapins, apparaître deux fois un infarctus total de l'appendice, et deux fois, fait

nouveau pour nous, des ulcérations muqueuses avec suppuration extensive, traçant ces images triangulaires sur lesquelles Aschoff et les auteurs allemands ont si longuement insisté. Remarquons que c'est seulement chez des lapins dont nous avions modifié les vaisseaux, et seulement quand nous n'avions pas laissé à la sclérose cicatricielle du méso le temps d'apparaître, qu'il nous a été donné d'obtenir ces résultats.

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS
112110 Quai des Grands-Augustins, 55.